

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Козлова И. В., Сафонова М. В.

Саратовский государственный медицинский университет

Козлова Ирина Викторовна
410056, Саратов, ул. Чапаева, д. 6а, кв. 10
Тел. моб.: 8(927) 277 0901
E-mail: kozlova@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Выявлены клинические проявления, особенности эндоскопической и морфологической картин патологии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных с циррозами печени. Обследовано 74 пациента с циррозами печени вирусной и невирусной этиологии. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы исследования. Установлено снижение морфометрических показателей эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к соматостатину и эндотелину-1, и повышение морфометрических показателей эпителиоцитов, продуцирующих синтазу оксида азота, определено снижение пролиферативной активности и повышение апоптоза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка на фоне циррозов печени.

Ключевые слова: цирроз печени; портальная гастродуоденопатия; соматостатин; эндотелин-1; синтаза оксида азота; пролиферативная активность; апоптоз.

SUMMARY

We have found out the clinical presentations and peculiarities of endoscopic and morphologic view of pathologies of mucous membrane of gastroduodenal zone caused by liver cirrhosis. We have examined 74 patients with liver cirrhosis of viral and nonviral etiology using the clinical, endoscopic, morphologic and immunohistochemical methods. We have found that during liver cirrhosis morphometric rates of epithelial cells of mucous coat of stomach that produce somatostatin and endothelin-1 decrease and morphometric rates of epithelial cells that produce nitrogen oxide synthase increase. We have also found out that during liver cirrhosis proliferate activity decrease and apoptosis of epithelial cell of mucous coat of stomach increase.

Keywords: liver cirrhosis; portal gastroduodenopathy; somatostatin; endothelin-1; nitrogen oxide synthase; proliferate activity; apoptosis.

Анализ клинических внепеченочных проявлений с использованием современных клиничко-эндоскопических, биохимических методов, электронной микроскопии подтверждает представление о хронических диффузных заболеваниях печени как о системной патологии [1; 7; 17].

Формирование патологии гастродуоденальной зоны (ГДЗ) при циррозах печени (ЦП) определяется тесной анатомо-физиологической взаимосвязью и функциональным взаимодействием между желудком, двенадцатиперстной кишкой (ДПК) и печенью [10]. Вместе с тем частота встречаемости разных

клиничко-морфологических вариантов гастродуоденопатий, механизмы возникновения и особенности их течения при ЦП изучены недостаточно.

Многие исследователи отмечают отсутствие клинической симптоматики портальной гастродуоденопатии и ее резистентность к традиционным методам терапии [2; 7]. По данным различных авторов, портальная гастродуоденопатия является второй по частоте причиной кровотечений у 10–70% больных ЦП [2; 20]. Массивные кровотечения из эрозивно-язвенных поражений ГДЗ при ЦП могут инициировать или усугублять печеночную энцефалопатию,

приводить к развитию анемии, комы, летальному исходу [14; 20]. Противоречивы опубликованные в литературе сведения о роли *Helicobacter pylori* (*Hp*) в развитии портальной гастродуоденопатии при ЦП.

Сведения об участии соматостатина, эндотелин-1, оксида азота в развитии патологии ГДЗ немногочисленны [13; 15; 21]. Данные о количественной плотности эпителиоцитов СОЖ, продуцирующих соматостатин (DL-клетки), эндотелин-1 (End₁-клетки), NO-синтазу (NO-клетки), об их связи с клинико-эндоскопическими вариантами патологии ГДЗ при ЦП отсутствуют. Вместе с тем, учитывая системные эффекты этих пептидных гормонов и биогенных аминов, можно предположить их важную роль в возникновении и прогрессировании портальной гастродуоденопатии. Не определены пролиферативная активность и показатели апоптоза эпителиоцитов СОЖ при патологии ГДЗ на фоне ЦП. Отсутствуют сведения о роли нейроэндокринного дисбаланса в нарушении пролиферативной активности и апоптозной гибели эпителиоцитов СОЖ на фоне ЦП.

Цель исследования — определить клинико-морфологические особенности и некоторые механизмы развития патологии гастродуоденальной зоны при циррозах печени с учетом морфометрических показателей эндокринных клеток, продуцирующих соматостатин, эндотелин-1 и синтазу оксида азота, а также показателей пролиферативной активности и апоптоза эпителиоцитов желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 74 пациента с циррозами печени: 19 (25,7%) женщин и 55 (74,3%) мужчин, средний возраст которых — $48,68 \pm 1,29$ года. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц (18 (72%) мужчин и 7 (28%) женщин), их средний возраст $38,64 \pm 2,33$ года.

Обследованы 20 (27,0%) пациентов с алкогольными ЦП; 10 (13,5%) — с ЦП HBV-этиологии; 10 (13,5%) — с ЦП HCV-этиологии; 6 (8,1%) — с ЦП микст-вирусной этиологии (HBV + HDV); 10 (13,5%) — с ЦП смешанной этиологии (алкогольный + вирусный); 18 (24,4%) — с криптогенными ЦП.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от класса ЦП по усовершенствованной шкале Чайльд-Пью в модификации А.И. Хазанова (2002). ЦП класса А диагностирован у 16 (21,6%) пациентов, класса В — у 40 (54,1%) больных и класса С — у 18 (24,3%) больных. Распределение пациентов в зависимости от стадии портальной гипертензии (по В.С. Гасинину, 1995) было следующим: I стадия выявлена у 7 (9,5%) пациентов, II стадия — у 31 (42,0%), III стадия — у 36 (48,5%) больных.

Критериями исключения из исследования были обострение тяжелых соматических заболеваний, опухоли любой локализации, очаговые поражения

печени (киста, метастаз, гемангиома), хронические инфекции (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис), анамнестические сведения о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, подтвержденные медицинской документацией, отказ больного от обследования.

Всем пациентам выполнены общеклинические исследования, определены маркеры репликации и интеграции гепатотропных вирусов В, С и D методом ИФА, РНК и ДНК вирусов — методом ПЦР. Частота встречаемости синдрома желудочной диспепсии при ЦП определена методом анкетирования с помощью разработанного нами опросника.

Наряду со стандартным комплексом клинико-лабораторных и инструментальных тестов проведен морфологический анализ биоптатов слизистой оболочки из антрального отдела желудка, иммуногистохимический метод для идентификации клеток диффузной эндокринной системы (ДЭС), продуцирующих соматостатин, эндотелин-1, NO-синтазу, для изучения пролиферативной активности клеток СОЖ. Для выявления апоптозных ядер в эпителиоцитах использовали метод импрегнации по Мозеру.

Для верификации изучаемых клеток СОЖ в качестве первичных антител применяли моноклональные мышиные антитела к эндотелину-1 (*Sigma*, St. Louis, USA, титр 1:200), соматостатину (*Dako*, Glostrup, Denmark, титр 1:100). Для изучения активности синтеза оксида азота в эпителии желудка использовали иммуногистохимический метод определения активности оксида азота по маркированию NO-синтазы с моноклональными мышиными антителами к NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, USA, титр 1:2000). Для определения пролиферативной активности клеток использовали мышиные моноклональные антитела к пролиферирующему клеточному ядерному антигену (proliferating cell nuclear antigen — PCNA) (клон PC10, *Sigma*, St. Louis, USA, титр 1:1000). Морфологические исследования выполнены в отделе клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН при консультации заведующего отделом доктора медицинских наук, профессора И.М. Кветного.

Наличие *Hp* определяли гистобактериоскопически и быстрым уреазным тестом. Материал для гистобактериоскопического исследования забирали прицельно при гастроскопии из антрального отдела желудка — на расстоянии 1–2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ *Excel* и *Statistica*. Статистическая обработка проводилась с использованием показателей критериев достоверности Стьюдента и Манна — Уитни. Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского медуниверситета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом обследовании у 10 (13,5%) пациентов с вирусными ЦП выявлены внепеченочные системные проявления с вовлечением экзокринных желез (сиалоаденит), суставов (артропатия), кожи (красный плоский лишай). Системные признаки патологии обнаружены преимущественно у пациентов с ЦП класса С.

У пациентов с алкогольным ЦП при использовании соответствующих опросников выявлены характерные соматоневрологические и лабораторные стигмы: гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, тремор, полинейропатия, мышечная атрофия, аналогичные описанным в литературе [9].

При анализе частоты встречаемости симптомов поражения ГДЗ у пациентов в зависимости от класса ЦП обнаружено, что гастралгию регистрировали с одинаковой частотой пациенты с ЦП классов В и С, среди больных с ЦП класса А гастралгия отмечалась достоверно чаще ($p < 0,05$). Независимо от класса ЦП пациенты чаще отмечали абдоминальные боли постоянного характера. С увеличением класса ЦП снижалась частота синдрома желудочной диспепсии (отрыжка, тошнота, рвота), наиболее редко такие пациенты испытывали изжогу. Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, источником которого являлись острые язвы желудка или ДПК, отметили 5 (12,5%) пациентов с ЦП класса В и такое же число пациентов с ЦП класса С (в 27,8% случаев). У 37,8% пациентов с ЦП синдром желудочной диспепсии отсутствовал (табл. 1).

Таким образом, с повышением класса ЦП симптоматика поражения ГДЗ становится минимальной, что может быть связано с прогрессированием

печеночной или дисметаболической энцефалопатии, а иногда с сочетанным поражением центральной нервной системы.

По данным эндоскопического обследования, частота поражения СО ГДЗ при ЦП составила 93,2%. При этом в 93,2% случаев регистрировался хронический гастрит, который в 12,2% случаев сочетался с эзофагитом, в 29,7% — с дуоденитом. Эрозии и язвы СО ГДЗ обнаружены у 41,9% пациентов. У 7% пациентов эндоскопические изменения СО ГДЗ отсутствовали.

У больных ЦП вирусной этиологии чаще отмечались признаки катарального эзофагита, активного хронического гастрита и дуоденита, эрозивно-язвенные дефекты и дуоденогастральный рефлюкс по сравнению с пациентами, страдающими ЦП невирусной этиологии. При этом достоверно чаще ($p < 0,05$) при вирусной этиологии ЦП регистрировались эрозии и язвы желудка и ДПК (в 55,5% случаев) и дуоденогастральный рефлюкс (в 44,4% случаев) (табл. 2).

При сопоставлении клинических проявлений поражения ГДЗ с эндоскопической картиной обнаружено, что бессимптомное течение хронического гастрита регистрировалось в 44,6% случаев, а эрозивно-язвенных дефектов — в 27%. Синдром желудочной диспепсии без эндоскопических проявлений отмечен лишь у 2,7% пациентов.

При анализе морфологической картины СОЖ в зависимости от этиологии ЦП обнаружено, что при вирусной природе ЦП частота гастритических изменений выше, чем при невирусных ЦП: 97,2 и 89,5% соответственно, однако эти различия недостоверны ($p > 0,05$). Таким образом, этиология ЦП влияет на особенности эндоскопической и морфологической

Таблица 1

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГАСТРАЛГИИ, ИЗЖОГИ И ЖЕЛУДОЧНОЙ ДИСПЕПСИИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ			
Признак или симптом	Класс цирроза печени по Чайльд-Пью		
	класс А, n = 16	класс В, n = 40	класс С, n = 18
Боль в эпигастральной области	6 (37,5)	7 (17,5)*	3 (16,7)*
Характер боли:			
— голодная	1 (6,3)	0	0
— после еды	1 (6,3)	2 (5,0)	1 (5,6)
— постоянная	4 (25,0)	5 (12,5)	2 (11,1)
Отрыжка	4 (25,0)	7 (17,5)	5 (27,8)
Изжога	4 (25,0)	3 (7,5)	1 (5,6)*
Тошнота	11 (68,8)	11 (27,5)	8 (44,4)
Рвота	2 (12,5)	5 (12,5)	5 (27,8)

Примечание:

* — $p < 0,05$, показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных с циррозом печени класса А.

Таблица 2

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ		
Признак или симптом	Группы пациентов	
	цирроз печени невирусной этиологии, n = 38	цирроз печени вирусной этиологии, n = 36
Эзофагит:		
— катаральный	2 (5,3)	7 (19,4)
— эрозивный	0	0
Хронический гастрит, всего:	34 (89,5)	35 (97,2)
— поверхностный	4 (10,5)	9 (25,5)
— очаговый атрофический	13 (34,2)	14 (38,9)
— диффузный атрофический	17 (44,7)	29 (39,2)
Дуоденит	7 (18,4)	15 (41,7)
Эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	11 (28,9)	20 (55,5)*
Рубцовая деформация желудка и двенадцатиперстной кишки	7 (18,4)	6 (16,7)
Дуоденогастральный рефлюкс	8 (21,1)	16 (44,4)*

Примечание:

* — $p < 0,05$, показатели в группе пациентов с циррозом печени вирусной этиологии имеют достоверные различия со значениями у больных циррозом печени невирусной этиологии.

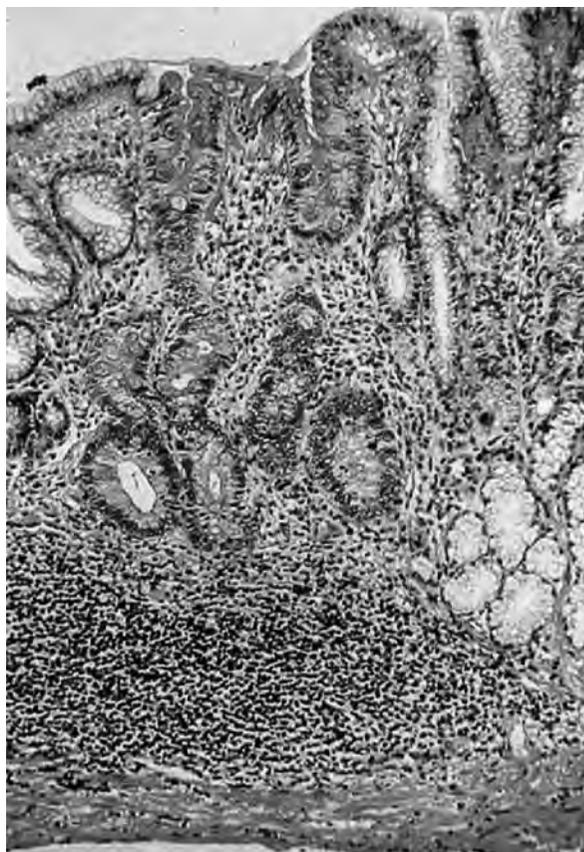


Рис. 1. Гастробιοпитат больного ю., 49 лет.

Диагноз: цирроз печени алиментарно-токсического генеза, класс В по Чайльд-Пью.

Антральный отдел желудка. Хронический атрофический гастрит. Очаги кишечной метаплазии. В истонченной собственной пластинке слизистой оболочки определяется воспалительный инфильтрат. Гематоксилин-эозин, х40

картин СОЖ: вирусная этиология ЦП ассоциирована с более частым образованием эрозий и язв СО ГДЗ. В то же время клинические проявления гастродуоденальной патологии при ЦП вирусной и невирусной этиологии одинаковы.

При анализе морфологической картины СОЖ в зависимости от класса ЦП выявлено, что признаки хронического гастрита при ЦП класса А встречались в 93,8% случаев, при ЦП класса В — в 90,0% и при ЦП класса С — в 100,0%. Атрофические изменения чаще регистрировались при классах В и С ($p < 0,05$) (рис. 1).

Проявления портальной гипертензии (ПГ) коррелировали с морфологическими признаками атрофического гастрита. Атрофия преобладала у пациентов с III стадией ПГ. У 35,1% пациентов с ЦП зарегистрированы признаки дисплазии и у 36,5% пациентов — очаговая тонкокишечная метаплазия СОЖ. Таким образом, с увеличением баллов по шкале Чайльд-Пью прогрессируют атрофические процессы в СОЖ, угасает воспалительный компонент, нарастают явления метаплазии и дисплазии. Это свидетельствует о том, что существенное значение в формировании и прогрессировании патологии ГДЗ при ЦП имеют класс ЦП и стадия ПГ.

По данным гистобактериоскопии, частота встречаемости *Нр*-инфекции у пациентов с ЦП составила 70,2%. Обращает внимание тот факт, что при вирусной природе ЦП частота контаминации *Нр* СОЖ несколько выше, чем при невирусной: 77,8 и 63,1% соответственно. Очевидно, вирусно-бактериальные ассоциации являются независимым фактором, способствующим формированию патологии ГДЗ при ЦП.

Частота встречаемости *Нр*-инфекции при ЦП представлена в табл. 3.

Таблица 3

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ			
Данные гистобактериоскопического исследования	Класс цирроза печени по Чайльд-Пью		
	класс А, n = 16	класс В, n = 40	класс С, n = 18
Степень обсемененности <i>H. pylori</i>			
— I степень	5 (31,3)	16 (40,0)	5 (27,8)
— II степень	4 (25,0)	7 (17,5)	7 (38,9)
— III степень	0	3 (7,5)	5 (27,8)
Всего	9 (56,3)	26 (65,0)	17 (94,4)**
Данные гистобактериоскопического исследования	Стадия портальной гипертензии		
	I-II стадия, n = 38	III стадия, n = 36	
Степень обсемененности <i>H. pylori</i>			
— I степень	15 (39,5)	11 (30,6)	
— II степень	8 (21,1)	10 (27,8)	
— III степень	3 (7,9)	5 (13,9)	
Всего	26 (68,4)	26 (72,2)	

Примечание:

* — $p < 0,05$, показатели имеют достоверные различия со значениями у больных циррозом печени 1 класса по Чайльд-Пью;

** — показатели имеют достоверные различия со значениями у больных циррозом печени 2-го класса по Чайльд-Пью.

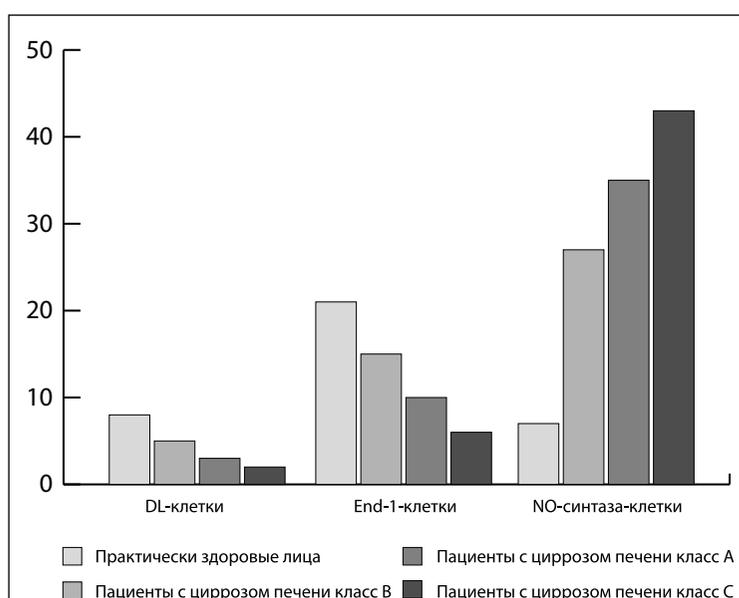


Рис. 2. Количественная плотность эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к соматостатину, эндотелину-1 и по-синтазе, у пациентов с циррозом печени в зависимости от класса по Чайльд-Пью (на 0,1 кв. мм слизистой оболочки антрального отдела желудка)

При анализе гистобактериоскопических данных в зависимости от класса ЦП и стадии ПГ установлено, что с увеличением баллов по шкале Чайльд-Пью растет степень контаминации *Hp* слизистой желудка. В то же время стадия ПГ не столь однозначно влияет на частоту обнаружения *Hp*. По нашему мнению, это связано с тем, что при анализе результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов в ряде случаев нами отмечено

несоответствие между классом ЦП по Чайльд-Пью и стадией ПГ. Особенно часто подобная картина отмечалась при вирусных и криптогенных циррозах печени (в исходе стеатогепатита на фоне метаболического синдрома).

При иммуногистохимическом и морфометрическом анализе компонентов ДЭС в зависимости от этиологии ЦП выявлено, что количественная плотность эпителиоцитов, иммунореактивных

к соматостатину, эндотелину-1 и NO-синтазе, практически не различалась среди пациентов с ЦП невирусной и вирусной этиологии. Однако в зависимости от класса ЦП определены снижение количественной плотности эпителиоцитов СОЖ, иммунопозитивных к соматостатину и эндотелину-1, и гиперплазия эпителиоцитов, иммунопозитивных к NO-синтазе, достигающие максимальных отклонений от контроля при ЦП класса С и ПГ III стадии (рис. 2).

Очевидно, при прогрессировании ЦП происходит истощение исследуемых элементов ДЭС с изменением продукции соответствующих биогенных аминов и гормонов, что может инициировать и поддерживать выраженные структурные изменения СО ГДЗ с явлениями диффузной атрофии, а также становится фактором риска формирования пептических дефектов. Известно, что соматостатин подавляет секрецию практически всех желудочно-кишечных гормонов (гастрина, мотилина, секретина), пепсина, соляной кислоты, ингибирует моторную активность желудка, увеличивает продукцию желудочной слизи [11; 16; 21]. Эндотелин-1 повышает секрецию гидрокарбонатов и угнетает образование соляной кислоты в желудке за счет вазоконстрикторного действия, оказывает тонизирующее влияние на нижний пищеводный сфинктер, обладает выраженной митогенной активностью, известен в качестве апоптоз-супрессирующего фактора [4; 8; 19]. Оксид азота, опосредованно влияя на сосудистый тонус или непосредственно на секреторный аппарат СОЖ, повышает выработку соляной кислоты [5; 15; 18]. Таким образом, снижение количественной плотности эпителиоцитов СОЖ, иммунопозитивных к соматостатину и эндотелину-1, и повышение количественной плотности эпителиоцитов, иммунопозитивных к NO-синтазе, при ЦП может инициировать и поддерживать развитие эрозивно-язвенных дефектов ГДЗ.

Нами получены данные о тесной корреляционной зависимости между стадией ПГ

и количественной характеристикой эпителиоцитов, продуцирующих NO-синтазу ($r = 0,775$ при $p < 0,05$) и соматостатин ($r = -0,544$ при $p < 0,05$), что дает возможность предполагать, учитывая их сосудистые эффекты, участие этих биологически активных субстанций в формировании и прогрессировании варикозного расширения вен пищевода и ПГ. Оксид азота оказывает вазодилатирующее действие, участвует в формировании печеночной микроциркуляторной дисфункции, нарушениях кровотока в сосудах брюшной полости, уменьшает портальное сосудистое сопротивление [3; 5]. Соматостатин, в свою очередь, снижает портальное давление и портоколлатеральный кровоток, увеличивает сопротивление сосудов внутренних органов, умеренно уменьшает печеночную перфузию [6; 11; 12].

Показатели клеточного обновления и апоптоза эпителиоцитов СОЖ при ЦП представлены в табл. 4, на рис. 3, 4.

Анализ пролиферативной активности эпителиоцитов ГДЗ у лиц группы контроля свидетельствует об ее высоком потенциале: I_{PCNA} составил $74,5 \pm 1,7\%$, $I_{апопт}$ — $0,30 \pm 0,04\%$. У пациентов с ЦП наблюдается значительное подавление пролиферации и повышение апоптоза поверхностного эпителия желудка. При этом различия в способности клеток поверхностного эпителия СОЖ к пролиферации при ЦП были достоверными ($p < 0,05$) при сравнении этого показателя со значениями в группе практически здоровых лиц, а также существенно различались в зависимости от класса ЦП ($p < 0,05$). При увеличении баллов по шкале Чайльд-Пью и прогрессировании ПГ уменьшается способность эпителиоцитов слизистой желудка к пролиферации, растет их апоптоз.

Нами не отмечено достоверных различий в показателях апоптоза и пролиферативной активности при различных этиологических вариантах ЦП (табл. 5).

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ		
Группы больных	I_{PCNA} (%)	$I_{апопт}$ (%)
Практически здоровые лица, $n = 25$	$74,5 \pm 1,7$	$0,30 \pm 0,04$
Пациенты с циррозами печени, класс А, $n = 16$	$46,4 \pm 2,1^*$	$0,94 \pm 0,06^*$
Пациенты с циррозами печени, класс В, $n = 40$	$39,2 \pm 1,5^*, p_1 < 0,05$	$1,16 \pm 0,04^*, p_1 < 0,05$
Пациенты с циррозами печени, класс С, $n = 18$	$32,5 \pm 1,2^*, p_{1,2} < 0,05$	$1,33 \pm 0,05^*, p_{1,2} < 0,05$

Примечание: расчеты приведены на 0,1 кв. мм слизистой оболочки желудка;

* — $p < 0,05$, показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц;

p_1 — различия показателей со значениями в группе больных циррозом печени класса А;

p_2 — различия показателей со значениями в группе больных циррозом печени класса В.

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ И НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ		
Группы больных	I_{PCNA} (%)	I_{apopt} (%)
Пациенты с циррозами печени невирусной этиологии, $n = 38$	$39,8 \pm 2,0$	$1,18 \pm 0,03$
Пациенты с циррозами печени вирусной этиологии, $n = 36$	$38,1 \pm 1,9$	$1,14 \pm 0,03$

Очевидно, этиология патологического процесса в печени при циррозах не оказывает решающего влияния на пролиферативную способность и апоптоз эпителиоцитов СОЖ.

Таким образом, портальная гастродуоденопатия развивается на фоне снижения продукции соматостатина, эндотелина-1 и повышения выработки NO-синтазы. Срыв регуляторных механизмов приводит к угнетению пролиферативной активности, повышению апоптоза эпителиоцитов, что становится фактором риска развития атрофических и деструктивных изменений СОЖ. К независимым факторам формирования и прогрессирования патологии ГДЗ при ЦП могут быть отнесены дуоденогастральный рефлюкс, *Нр*-инфекция, оказывающая как прямое, так и опосредованное, через активацию апоптоза, повреждающее действие.

ВЫВОДЫ

1. Клинические признаки портальной гастропатии (синдром желудочной диспепсии, изжога, гастралгия) при циррозах печени регистрируются в 62,2% случаев, отсутствуют у 37,8% больных.

2. Эндоскопически значимые изменения эзофагогастродуоденальной зоны зарегистрированы у 93,2% пациентов, при этом в 93,2% случаев отмечается хронический гастрит, в 12,2% — эзофагит, в 29,7% — дуоденит, в 41,9% — эрозии и пептические язвы, в 44,4% — дуоденогастральный рефлюкс. При клинкоморфологическом сопоставлении установлено, что эрозивно-язвенные дефекты и гастритические изменения слизистой оболочки антрального отдела

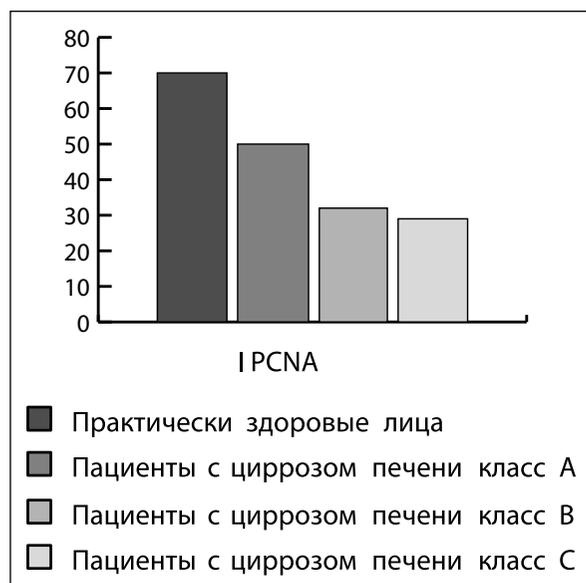


Рис. 3. Проллиферативная активность эпителиоцитов желудка у пациентов с циррозом печени в зависимости от класса по Чайльд-Пью (на 0,1 кв. мм слизистой оболочки антрального отдела желудка)

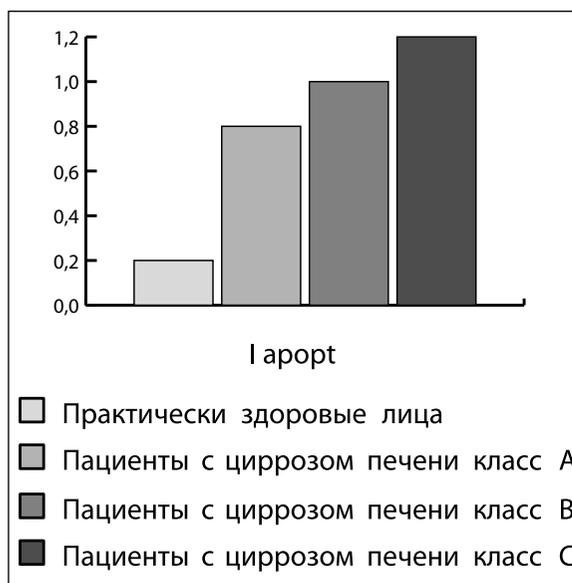


Рис. 4. Активность апоптоза эпителиоцитов желудка у пациентов циррозом печени в зависимости от класса по Чайльд-Пью (на 0,1 кв. мм слизистой оболочки антрального отдела желудка)

желудка при циррозах печени имеют бессимптомное течение в 27,0 и 44,6% случаев соответственно.

3. Частота встречаемости *Нр*-инфекции в слизистой оболочке антрального отдела желудка у пациентов с циррозами печени составила 70,2%. При вирусной этиологии циррозов печени *Нр*-инфекция регистрировалась чаще (в 77,8% случаев), чем при циррозах печени невирусной этиологии (63,1%).

4. Развитие деструктивных и атрофических процессов в слизистой оболочке антрального отдела желудка при циррозах печени ассоциировано со снижением количественной плотности эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к соматостатину

и эндотелину-1, и повышением количественной плотности эпителиоцитов, продуцирующих NO-синтазу. Изменения количественной плотности изучаемых эпителиоцитов усугубляются по мере трансформации цирроза печени в более высокий класс.

5. Формирование атрофических процессов и пептических дефектов слизистой оболочки антрального отдела желудка при циррозах печени ассоциировано со снижением пролиферативной способности эпителиоцитов на фоне активации апоптоза эпителиоцитов. Индекс апоптоза эпителиоцитов желудка максимален при циррозах печени класса С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э., Лопаткина Т., Абдурахманов Д. Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени // Врач. — 2001. — № 3. — С. 26–29.
2. Буткевич Е.И. Клинико-морфофункциональные особенности портальной гастропатии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2003. — 144 с.
3. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 2. — С. 16–21.
4. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о судистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 6–11.
5. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 4–10.
6. Лопаткина Т.Н., Дроздова А.С. Сандостатин в лечении кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени // Клин. фармакол. и терапия. — 1999. — № 5. — С. 37–39.
7. Никушкина И.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. и др. Морфологические и функциональные изменения верхних отделов пищеварительного тракта у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с портальной гипертензией по данным эндоскопии, рН-метрии и бактериологического исследования // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 56–62.
8. Опарин А.Г., Опарин А.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2002. — № 1. — С. 53–54.
9. Сидоров П.И., Ишеев Н.С., Соловьев А.Г. Соматогенез алкоголизма: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 224 с.
10. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Гусев Д.А. и др. Сопутствующие изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста // Клин. мед. — 2004. — №3. — С. 43–45.
11. Ткаченко Е.В. Клиническое значение гастроинтестинальных гормонов // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 5. — С. 111–116.
12. Шеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А. Соматостатин в лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: Мат. V научно-практ. конф. «Проблемы амбулаторной хирургии». — М., 2004. — С. 124–126.
13. Boyd C.A. Amine uptake and peptide hormone secretion: APUD cells in a new landscape // J. Physiol. — 2001. — Vol. 15. — № 531, № 3. — P. 581.
14. Zhou Y., Qiao L., Wu J. et al. Comparison of efficacy of octreotide, vasopressin and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17, № 9. — P. 973–979.
15. Dick J.M., Van Molle W., Brouckaert P. Relaxation by vasoactive intestinal polypeptide in the gastric fundus of nitric oxide synthase-deficient mice // J. Physiol. — 2002. — Vol. 538. — P. 133–143.
16. Krantic S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin // Peptides. — 2000. — Vol. 21, № 12. — P. 1941–1964.
17. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // Am. J. Med. Sci. — 2003. — Vol. 325, № 3. — P. 135–148.
18. Tomita R., Tanjoh K., Fujisaki S. et al. Fukuzawa Physiological studies on nitric oxide in the lower esophageal sphincter of patients with reflux esophagitis // Hepatogastroenterology. — 2003. — Vol. 50, № 49. — P. 110–114.
19. Tsugawa K., Hashirume M., Migou S. et al. Role vascular endothelial growth factor in portal hypertensive gastropathy // Digestion. — 2000. — Vol. 61, № 2. — P. 98–106.
20. Thuluvath P.J., Yoo H.Y. Portal hypertensive gastropathy // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, № 12. — P. 2973–2978.
21. Volante M., Bozzalla-Cassione F., Papotti M. Somatostatin receptors and their interest in diagnostic pathology // Endocr. Pathol. — 2004. — Vol. 15, № 3. — P. 275–291.