© Коллектив авторов, 1998
УДК 613.81:616.612-018

Р.В.Бабаханян, А.Е.Сафрай, М.К.Шевчук, О.Д.Ягмуров

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КРЕПКИХ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

R.V.Babakhanyan, A.E.Safraj, M.K.Shevchuk, O.D.Yagmourov

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF NEPHROTOXIC EFFECTS OF STRONG ALCOHOLIC DRINKS

Кафедра судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено морфологическое исследование почек 60 трупов людей, погибших от острого отравления этиловым спиртом, и 120 экспериментальных животных (крысы, мыши) при моделировании острой алкогольной и этаноловой интоксикации. Показано, что этиловый спирт оказывает нефротическое действие на проксимальные канальцы. Ароматизаторы и красители, применяемые в качестве добавок в алкогольные напитки, усиливают токсическое действие этанола. Делается вывод о том, что повреждение извитых канальцев ведет к нарушению канальцевой реабсорбции, протеинурии, морфологическими критериями которых являются стеатоз и диспротеиноз.

Ключевые слова: этиловый спирт, проксимальные канальцы почек, морфология.

ABSTRACT

Sixty human corpses and 120 experimental animals (mice, rats) were examined using morphological methods in order to stugy results of acute alcohol intoxication taken as the appropriate model.

Aromatic agents and dyes used as additives to alcoholic drinks were shown to increase the toxic effect of alcohol. A conclusion is made that alteration of the convoluted tubules causes the imprairment of tubular rearbsorbtion. It also results in proteinuria. Morphological criteria of the latter are steathosis and disproteinosis.

Key words: ethyl alcohol, alcohol, proximal renal tubules, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Мнения по вопросу поражения почек при острой алкогольной интоксикации полярны. Одни авторы не причисляют почки к органам-мишеням этанола [2, 5, 10, 11], другие считают этиловый спирт этиологическим фактором их поражения [4, 18, 19, 24] и даже выделяют алкогольную нефропатию [1, 25, 26], подтверждая ее клиническими [6] и экспериментальными [17] исследованиями.

Описано появление протеинурии и эритроцитурии при однократном алкогольном эксцессе [1, 23]. Встречаются отдельные упоминания о нарушении гемодинамики и поглотительно-выделительной функции почек при остром отравлении этиловым спиртом [32], что проявляется отеками конечностей, лица, никтурией [3]. P.Deetjen [27] утверждает о влиянии этанола на почечную фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, но также подчеркивает, что даже высокие дозы не обязательно оказывают токсическое действие на функцию нефротелия.

А.В.Пермяков [16] утверждает, что при этом имеет место нефротический синдром. M.Labid и соавт. [31] описали тубулопатии у 40% лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. Морфологическим эквивалентом хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) признается прогрессирующий нефросклероз, захватывающий преимущественно мозговой слой.

Б.И.Шулутко и соавт. [26] рассматривают алкогольную нефропатию как тубулоинтерстициальный нефрит, отмечая, что клинические проявления при остром алкогольном отравлении характеризуются преходящей острой почечной недостаточностью. Однако большинством авторов возможность развития последней при алкогольной интоксикации отрицается [12, 14, 15].

А.С.Мухин и соавт. [6] и А.П.Пелещук и соавт. [13] считают токсический некронефроз и

острую почечную недостаточность проявлением алкогольной нефропатии. Первый, по их мнению, развивается сразу после алкогольного эксцесса и сочетается у 36% больных с острым алкогольным гепатитом [7, 20]. Острое некротическое поражение печени и почек А.С.Мухин и соавт. [6] рассматривают как результат прямого токсического действия этилового спирта, отмечая возможность развития алкогольного токсического некронефроза как в интактных почках, так и на фоне их хронического алкогольного поражения. Обратимое повреждение канальцев у трети хронических алкоголиков отмечают De S.Marchi и соавт. [28].

В биоптатах почек при алкогольной нефропатии описывают диспротеиноз, некробиоз и некроз тубулярного эпителия проксимальных отделов канальцев [25]. В клубочках отмечают очаговое утолщение базальных мембран, незначительное расширение мезангиума [6]. Упоминают также отек и лимфогистиолейкоцитарную инфильтрацию интерстиция, которая напоминает острый интерстициальный нефрит [25].

К острым алкогольным поражениям почек А.Ю.Николаев [8] причисляет некротический папиллит, мочекислую блокаду почек, гепаторенальный синдром, а также миоглобинурийный нефроз, который может быть обусловлен спонтанными мышечными некрозами в связи с тяжелой алкогольной миопатией, и гемоглобинурийный нефроз [29, 34]. Это совпадает с мнением В.Ю.Толстолуцкого [21] и В.И.Витера [22] о базальной инкрустации нефротелия проксимальных канальцев гемоглобиновым пигментом вследствие внутрисосудистого гемолиза. Не все описанные синдромы связаны с прямым действием этилового спирта на почечную паренхиму, ими сопровождается патология других органов, вызванная хронической алкогольной интоксикацией [8].

При алкогольной болезни отдельные исследователи выделяют почечную форму [8, 18], считая доказанным ее иммунокомплексный характер и патогенетическую связь с повреждением печени [18, 19]. Некоторые даже выделяют алкогольный гломерулонефрит с наибольшей частотой мезангиопролиферативного типа его [8, 9]. Е.М.Тареев и соавт. [20] описывают мезангиокапиллярный, а Ю.Я.Дзюба [1] – мембранозный нефрит при алкогольной болезни. Б.И.Шулутко [25], однако, указывает только на появление отчетливых изменений, свойственных хроническому интерстициальному нефриту. Все вышеперечисленные авторы отмечают быстрое развитие фибропластических изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на секционном материале 60 трупов людей, страдающих хроническим алкоголизмом в возрасте от 30 до 40 лет, скончавшихся от острого отравления этиловым спиртом (концентрация этанола в крови и моче свыше 5,5%).

Известно, что ряд крепких алкогольных напитков в своем составе содержат не только этиловый спирт и воду, но также специально добавленные красители и/или ароматизаторы. Указанные красители и ароматизаторы регламентированы ГОСТами и ТУ, установлены их предельно допустимые концентрации. В литературе нами не были найдены упоминания о нефротоксическом действии этанола в сочетании с данными соединениями. Между тем имеются отдельные клинические наблюдения о более тяжелом течении алкогольного опьянения при приеме внутрь напитков с добавленными красителями или ароматизаторами.

Это явилось обоснованием для постановки эксперимента, проведенного на 120 самцах белых крыс и мышей массой 160—200 и 16—20 г соответственно [30]. Эксперимент проводили путем введения алкогольных напитков с добавленными красителями или ароматизаторами, а также раствора этанола (для сравнения) через зонд в желудок подопытных животных в равных количествах (в пересчете на этиловый спирт). Токсичность указанных жидкостей изучали определением DL_{50}. Сразу после наступления смерти производили забор ткани почек, которые фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина, гистологические срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию. Замороженные срезы окрашивали смесью судана III и IV. Данные о токсичности алкогольных напитков сопоставляли с выявляемыми морфологическими изменениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в одном случае при гистологическом исследовании трупного материала не было выявлено признаков интерстициального нефрита и склероза стромы. Доминировали проявления дисциркуляторных расстройств в виде выраженного венозно-капиллярного полнокровия, диспротеиноза нефротелия проксимальных канальцев, а также слабо выраженный их стеатоз.

Проведенные исследования на животных показали, что алкогольные напитки с наличием ароматизаторов обладают более высокой токсичностью, чем алкогольные напитки, не имеющие аналогичных добавок, а также водный

раствор пищевого этилового спирта. Так, LD_{50} ароматизированных алкогольных напитков составляла около 11,7±0,3 г/кг массы, тогда как для неароматизированных — 12,9±00,25 г/кг, а для раствора этилового спирта — 13,7±00,57 г/кг.

Общими чертами морфологических проявлений отравлений в почках явились выраженные нарушения микроциркуляции в виде резкого расширения вен и капилляров стромы и клубочков с переполнением их кровью и наличием стазов эритроцитов. Помимо этого, отмечены и явления диспротеиноза (рис. 1), выраженные практически в равной степени как при отравлениях различными растворами водок, так и раствором этилового спирта. Изучение базальных мембран в капиллярных петлях клубочков показало их очаговое утолщение.

Характерной особенностью всех отравлений явилось отмечаемое при выявлении липидов (смесью суданом III и IV) наличие стеатоза проксимальных канальцев, выраженное в различной степени (рис. 2). Возможно, это связано с активацией алкогольдегидрогеназного и каталазного механизмов разложения этанола и усилением микросомального и пероксисомального окисления жирных кислот под влиянием этанола [33], что ведет к экстрамитохондриальному окислению последнего и жирных кислот.

Так, при отравлениях ароматизированными алкогольными напитками отмечалось наличие жировых вакуолей в цитоплазме большинства проксимальных извитых канальцев. Жировые вакуоли были мелкими, ряд вакуолей были средних размеров (которые были сопоставимы с размерами ядер). Располагались жировые вакуоли в цитоплазме нефротелия между ядрами и базальными мембранами, оттесняя первые от них (рис. 3).

Жировая дистрофия нефротелия проксимальных канальцев при отравлении растворами этилового спирта также отмечалась, однако, вакуоли были единичными, исключительно мелкими, располагались только в канальцах вблизи клубочков.

При отравлении водками, не содержащими красителей и ароматизаторов, характер и распространенность жировых вакуолей в канальцевом нефротелии схожи с таковыми при введении раствора этилового спирта. Следует отметить, что во всех случаях не было обнаружено

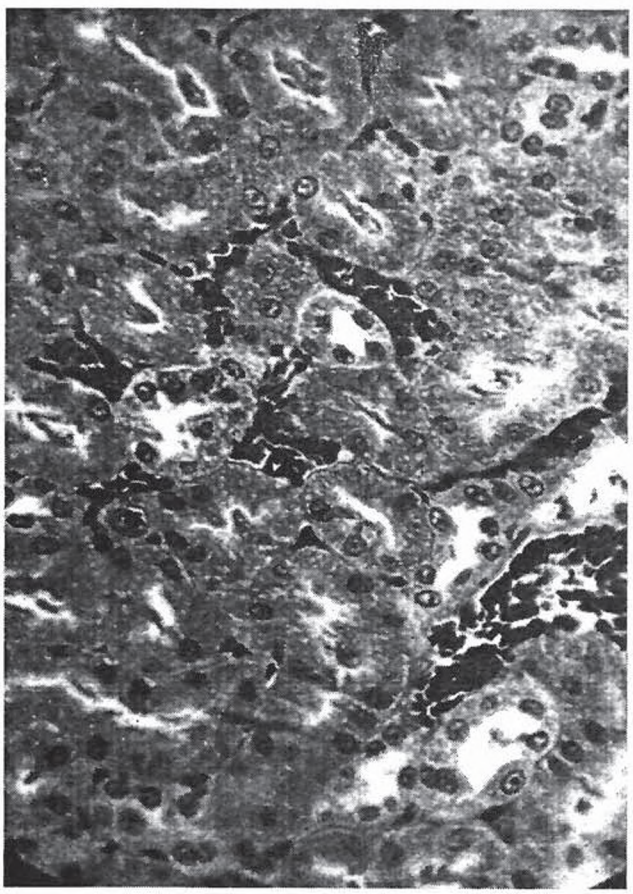

Рис. 1. Диспротеиноз нефротелия проксимальных капилляров. Стазы эритроцитов в капиллярах стромы.
Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 400.

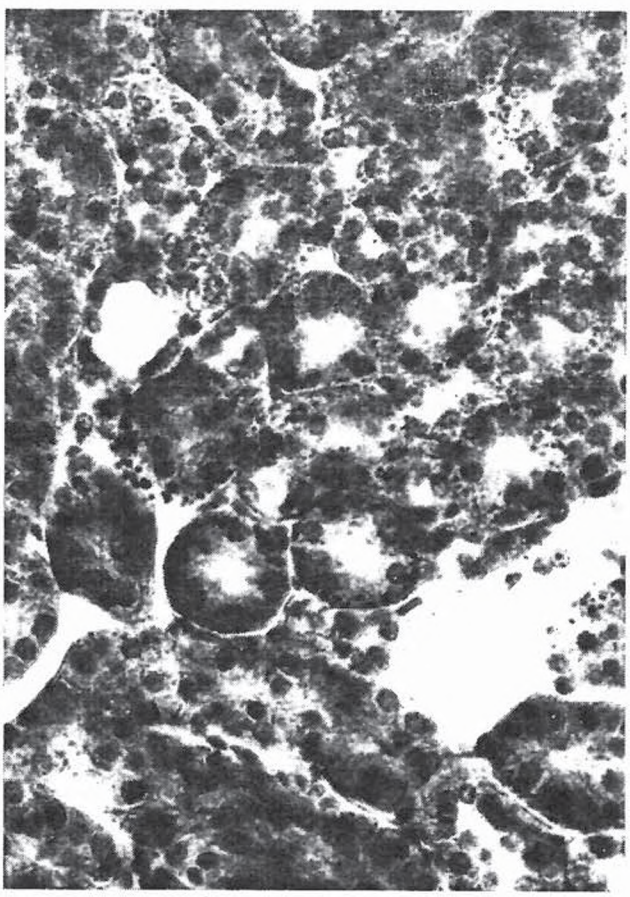

Рис. 2. Стеатоз проксимальных канальцев.
Окраска смесью судана III — IV. Микрофото. Ув. 400.

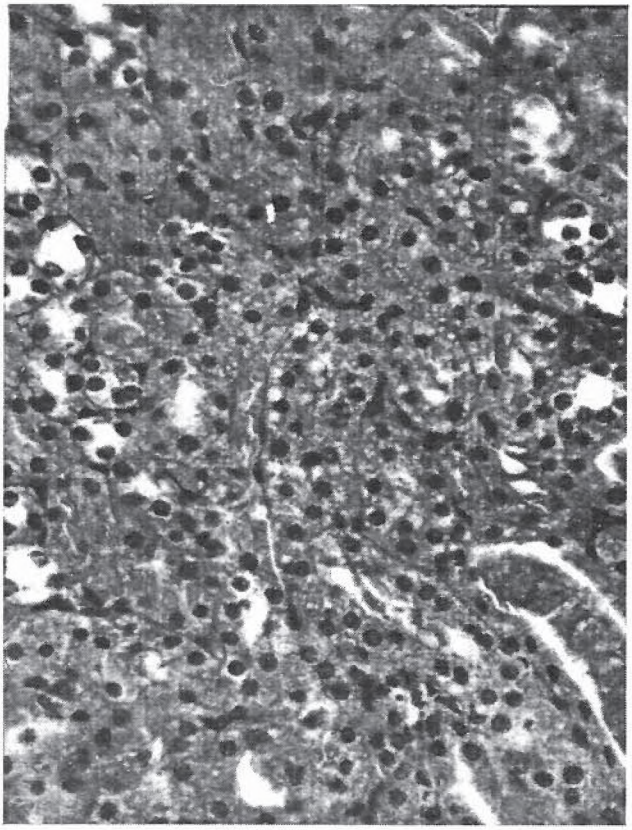

Рис. 3. Диспротеиноз и стеатоз нефротелия проксимальных канальцев.

Окраска гемотоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 400.

очагов некроза и инфильтративных процессов канальцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами изменения в почках свидетельствуют о нефротоксическом действии этилового спирта. Это действие в первую очередь сказывается на проксимальных канальцах. Возможно, последнее связано с особой чувствительностью структурных элементов этого звена нефрона к воздействию этанола, вызывающего активацию алкогольдегидрогеназного и каталазного механизмов разложения этанола и усиление микросомального и пероксисомального окисления жирных кислот, что ведет к экстрамитохондриальному окислению этанола и жирных кислот. Токсическое влияние этанола на структурные элементы проксимальных канальцев резко усиливается в смеси с красителями и ароматизаторами. Можно предположить, что красители и ароматизаторы, являясь крупномолекулярными соединениями, нарушают реабсорбцию белка при экстрамитохондриальном окислении жирных кислот [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные изменения позволяют сделать следующие выводы: этиловый спирт оказывает нефротоксическое действие, причем мишенью острых алкогольных эксцессов являются проксимальные канальцы. Ароматизаторы и красители, применяемые в качестве добавок, усиливают токсическое действие этанола. Повреждение нефротелия извитых канальцев (с образованием жировых вакуолей в зоне расположения митохондрий) ведет к нарушению реабсорбции белка и, следовательно, протеинурии. Стеатоз нефротелия проксимальных канальцев является ее морфологическим эквивалентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзюба Ю.Я., Доценко А.В., Власенко А.И. О диагностике нефропатий у больных хроническим алкоголизмом // Врач. дело.—1989,—№ 6.—С. 30—32.

2. Замиралов В.С. О секционной диагностике острой и хронической интоксикации алкоголем // Суд.-мед. эксперт.—1987.—№ 4.—С. 45—47.

3. Кондрашенко В.Т., Скугаревский А.Ф. Алкоголизм.—Минск: Беларусь, 1983.—288 с.

4. Ломова Р.И. Состояние почек при хроническом алкоголизме // Тер. арх.—1965.—№ 7.—С. 101—104.

5. Мазуренко М.Д., Беликов В.К. Некоторые вопросы судебно-медицинской экспертизы трупов лиц, умерших после употребления алкоголя // Актуальные вопросы теории и практики судебно-медицинской экспертизы: Сб. научных работ.—Л., 1992.—С. 16—19.

6. Мухин А.С., Николаев А.Ю., Варшавский В.А. Алкогольная болезнь почек // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 79—86.

7. Николаев А.Ю., Мухин А.С., Варшавский В.А., Тареева И.Е. О поражении почек при алкоголизме // 2-й Всес. съезд нефрол.: Тез. докл.—М., 1980.—С. 63.

8. Николаев А.Ю. Поражения почек // Алкогольная болезнь /Под ред. В.С.Моисеева .—М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1990.—С. 73—95.

9. Пауков В.С., Угрюмов А.И. Патологоанатомическая диагностика алкоголизма // Арх. пат.—1985.—№ 8.—С. 74—77.

10. Пауков В.С., Угрюмов А.И., Беляева Н.Ю. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации // Арх. пат.—1991.– № 3.—С. 3—11.

11. Пауков В.С. Алкогольная болезнь // Арх. пат.–1994.—№ 1.—С. 38—45.

12. Пелещук А.П., Голигорский М.С. Происхождение острой почечной недостаточности // Врач. дело.—1975.—№ 2.—С. 92—98.

13. Пелещук А.П., Мусиенко Л.П., Никула Т.Д., Ревенок Е.Н. Поражение почек при хроническом алкоголизме // Врач. дело. – 1988.—№ 11.—С. 64—67.

14. Пермяков Н.К., Зимина Л.Н. Острая почечная недостаточность при экзогенных интоксикациях (вопросы классификации и патогенеза) // Арх. пат.—1976.—№ 11.—С. 3—11.

15. Пермяков Н.К., Зимина Л.Н. Острая почечная недостаточность.—М.:Медицина,1982.—239 с.

16. Пермяков А.В. Некоторые аспекты патоморфологии острой алкогольной интоксикации // Современные вопросы

судебной медицины и экспертной практики: Сб. науч. работ.—Ижевск, 1994.—Вып. VII.—С. 54—58.

17. Светенок И.Р. Исследование активности некоторых ферментов печени и почек при хронической алкогольной интоксикации и возникшей на этом фоне беременности // Науч.-тех. прогресс в теор. и клин. медицине: Тез. докл.—Омск, 1981.—С. 33.

18. Серов В.В., Лебедев С.П. Клиническая морфология алкоголизма // Арх. пат.—1985.—№ 8.—С. 3—14.

19. Серов В.В., Лебедев С.П. Клиническая морфология висцерального алкоголизма // Вестн. АМН СССР.—1988.—№ 3.—С. 48—53.

20. Тареев Е.М., Николаев А.Ю., Мухин А.С. Особенности поражения почек при алкоголизме // Урол. и нефрол.—1980.—№ 3.—С. 33.

21. Толстолуцкий В.Ю., Витер В.И. Проблема морфологической диагностики острого отравления алкоголем // Актуальные аспекты судебной медицины: Сб. науч. работ.—Ижевск, 1993.—Вып. III.—С. 25—32.

22. Толстолуцкий В.Ю., Витер В.И. Непосредственная причина смерти при остром алкогольном отравлении // Актуальные аспекты судебной медицины: Сб. научн. работ.—Ижевск, 1995.—Вып. IV.– С. 20—26.

23. Цаленчук Я.П., Шульцев А.С. Алкогольные поражения почек // Материалы VIII Пленума правления Всерос. науч. мед. общ-ва терапевтов.—М., 1978.—С. 99.

24. Шиманко И.И. Поражение почек при острых экзогенных отравлениях.—М.: Медицина, 1977.—207 с.

25. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек.—Л.: Изд-во СПбСГМИ, 1993.—465 с.

26. Шулутко Б.И., Сафрай А.Е., Волченко С.В. Клинико-морфологическая характеристика нефропатии, вызванной отравлениями суррогатами алкоголя // Тер. арх.—1994.—№ 6.—С. 72—75.

27. Deetjen P. Renal handling of alcohol and its tubular effects // Klin Wschr.—1985.—Bd. 63., № 18. S. 944—947.

28. De Marchi S., Cecchin E., Grimaldi F. et al. Reversible tubular dysfunction in alcohol abuse // Proc. Eur. Dial Transplant Assoc. Eur. Ren Assoc.—1985.—Vol. 21.—P. 966—874.

29. Hanicki Z., Smolenski O., Kwileih-Glowacka E., Zabinska K. Ostra niewydolnose nerek w przebiegu miolisi poalkoholewey // Pezeg. Zek.—1981.—Vol. 38, № 3.—P. 371—375.

30. Ishigami M., Ohnishi T., Eguchi M., et al. Renal effects of alcohol withdrawal in five-week alcohol-treated rats // J. Stud. Alcohol — 1997.—Vol. 58, N 4.—P. 392—396.

31. Labid M., Abdel-Kader M., Ranganath L. et al. Impaired renal tubular function in chronic alcoholics // J. Royal Soc. Med.—1989.—Vol. 82, № 3.—P. 139—141.

32. Mock D.M., Grende J.H., Cello J., Morris R.C. Pancreatitis and alcoholism disorder the renal tubule and impair reclamation of molecular weight proteins // Gastroenterology.—1987. Vol. 92, № 1.—P. 161—170.

33. Orellana M., Valdes E., Fernandez J., Rodrigo R. Effects of chronic ethanol consumption on extramitochondrial fatty acid oxidation and ethanol metabolism by rat kidney // Gen. Pharmacol.—1998.—Vol. 30., № 5.—P. 719—723.

34. Piazza I., Giardi A. Acute rhabdomyolysis, myoglobinuria and renal insufficiency caused by ethanol: review of the literature and description of a clinical case with fatal outcome // J. Clin. Med.—1989.—Vol. 70, № 11.—P. 661—669.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.