



Структурно-функциональные основы алкогольной болезни

В.С. Пауков¹, Т.М. Воронина¹, Ю.А. Кириллов², Е.М. Малышева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, г. Москва, Российская Федерация

² ПАО «ГКБ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация

Цель: предложить новый взгляд на хроническую алкогольную интоксикацию, основанный на изучении развивающейся при этом тяжелой полиорганной патологии, которая является причиной смерти больных пьянством и алкоголизмом.

Основные положения. На основании анализа результатов вскрытий 1115 трупов людей, при жизни злоупотреблявших алкоголем, и 800 экспериментов на крысах предлагается концепция алкогольной болезни как заболевания, при котором хроническая интоксикация этанолом приводит к развитию органических изменений органов и систем — от минимальных повреждений микроциркуляторного русла до полиорганной патологии с характерной для алкоголизма симптоматикой. Патогенез АБ складывается из трех стадий: 1-я — эпизодических алкогольных интоксикаций; 2-я — пьянства; 3-я — алкоголизма. При этом если в первых двух стадиях сохраняется возможность обратного развития морфологических изменений, то в стадии алкоголизма они необратимы.

Заключение. Заболевания, в основе которых лежат описанные морфологические изменения органов, могут и должны лечить главным образом терапевты, в то время как психиатры и наркологи воздействуют на психику злоупотребляющих алкоголем.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, стадии патогенеза, морфологические изменения, пьянство

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Малышева Е.М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17>

Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease

Vyacheslav S. Paukov¹, Tatyana M. Voronina¹, Yuri A. Kirillov², Evgenia M. Malysheva¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, Moscow, Russian Federation

² Department of Pathological Anatomy, Moscow City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

Aim. To suggest a new perspective on chronic alcohol intoxication by means of investigating the associated severe multiple organ pathology, which frequently becomes the cause of lethal outcome in patients suffering from drunkenness and alcoholism.

Key points. The empirical basis of the study consisted in the analysis of autopsy results obtained from 1,115 corpses of persons having abused alcohol during their lifetime. In addition, 800 experiments on rats were carried out. As a result, a concept of alcoholic disease (AD) is proposed. AD is defined as a condition, in which chronic ethanol intoxication leads to the development of morphological changes in organs and systems: from minimal injuries of the microcirculatory pathway to a multiple organ pathology showing signs of alcoholism. AD pathogenesis is demonstrated to undergo 3 major stages, from (1) episodic alcohol intoxication, through (2) drunkenness and to (3) alcoholism. It is noted that, while the morphological changes are considered to be reversible during the first two stages, they become irreversible at the stage of alcoholism.

Conclusion. It is concluded that the forms of the disease that involve the described morphological changes in organs and systems should be primarily treated by physicians, not by psychiatrists and narcology practitioners who are only capable of dealing with the psychological aspect of the problem.

Keywords: alcoholic disease, alcoholic disease pathogenesis stages, alcoholic disease morphological changes, reversible alcoholic disease stage, drunkenness

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Paukov V.S., Voronina T.M., Kirillov Yu.A., Malysheva E.M. Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17>

Злоупотребление алкоголем составляет одну из наиболее важных медицинских и социальных проблем современного общества. В России пьянство и алкоголизм приобретают характер национального бедствия. Исследования московских генетиков показали, что у части жителей города произошли изменения на генетическом уровне, в результате чего у них появилась суперактивная алкогольдегидрогеназа (АлДГ) и в 2 раза снизилась активность ацетальдегиддегидрогеназы (АцДГ) [1–3]. Это приводит к увеличению употребления алкоголя при каждом эксцессе и накоплению в организме ацетальдегида, который, соединяясь в крови с катехоламинами, образует морфиноподобные вещества, участвующие в механизме развития алкогольной зависимости [4]. Нет оснований полагать, что в целом по стране ситуация лучше, чем в Москве. По данным А.В. Немцова [2], в России количество страдающих алкоголизмом составляет около 5 % населения, т.е. около 7,5 млн человек. Потери от алкоголя составляют 426 тыс. человек в год, злоупотребление алкоголем достигает официально 14,5 л крепких напитков в год на душу населения [5]. При этом не поддается учету потребление алкогольных суррогатов.

Однако злоупотребление алкоголем привлекает внимание врачей только тогда, когда у больных развивается алкоголизм, характеризующийся физической и психической зависимостью от алкоголя и выраженными психопатологическими расстройствами. При этом не учитывается, что за яркими проявлениями алкоголизма скрываются долгие годы злоупотребления алкоголем, не сопровождающегося выраженной психической симптоматикой — так называемое «бытовое пьянство». Поэтому борьба с этим недугом всегда была направлена на выявление и лечение именно алкоголизма.

Тем не менее, несмотря на усилия психиатров и наркологов всего мира, вывести проблему из тупика не удастся. Излечение от алкоголизма, по мнению многих психиатров, происходит лишь в 3–5 % случаев. Однако это «излечение», в принципе, не решает и проблем общества в целом, так как страдающие алкоголизмом составляют лишь 10 % злоупотребляющих алкоголем, а 90 % людей, подверженных хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), являются не алкоголиками, а пьяницами

[6, 7]. При этом психиатры считают алкоголизм проблемой психики и не придают существенного значения морфологическим и физиологическим изменениям в организме, которые могут способствовать психическим отклонениям. Однако именно морфологические изменения делают страдающих алкоголизмом тяжелобольными людьми и приводят их к смерти.

Вместе с тем человек не рождается алкоголиком, а становится им, проходя длинный период ХАИ, в течение которого накапливаются морфологические и физиологические изменения в органах и системах организма, и только когда эти изменения исчерпывают его приспособительные возможности, появляется клиника алкоголизма, в том числе и психопатологическая симптоматика. Поэтому понятие алкогольной болезни (АБ) не может ограничиваться лишь алкоголизмом, но должно объединять общим патогенезом все формы ХАИ в динамике ее развития. Понимание этого привело нас к необходимости разработки новых представлений об АБ как о страдании, имеющем значительно более длительный и разнообразный патогенез, нежели алкоголизм [8, 9]. С этих позиций АБ — это заболевание, при котором длительная повторяющаяся интоксикация этанолом приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой.

Вместе с тем следует учитывать, что этанол — нормальный метаболит организма, он участвует в обмене липопротеидов и фосфолипидов, повышая уровень липопротеидов высокой и очень высокой плотности, регулирует обмен холестерина, а также синтез клеточных и внутриклеточных мембран. Для метаболизма алкоголя в печени существует ферментная система, которая в норме метаболизирует эндогенный алкоголь до уксусной кислоты и воды. Однако для физиологического метаболизма алкоголя важны два основных фактора: активность ферментной системы печени, которая зависит от генетических особенностей человека, и так называемый базальный метаболизм печени, т.е. способность печени метаболизировать опре-

деленное, сугубо индивидуальное количество алкоголя (этанола). При превышении возможности базального метаболизма печени в кровь поступают метаболиты алкоголя, прежде всего ацетальдегид, которые оказывают повреждающее действие на различные структуры организма, в первую очередь на сосуды микроциркуляторного русла, а также на клетки всех органов и мембраны внутриклеточных структур [10, 11]. При злоупотреблении алкоголем базальный метаболизм печени оказывается превышенным и в кровь поступает ацетальдегид, вызывающий изменения в органах и тканях и определяющий развитие АБ.

Наша концепция АБ основана на анализе результатов вскрытий 1115 трупов людей, при жизни злоупотреблявших алкоголем, и 800 экспериментов на крысах, а также на данных литературы. При этом все умершие были разделены на 2 группы — группу пьяниц, при жизни не лечившихся от ХАИ, и группу умерших, страдавших при жизни алкоголизмом с отчетливой психопатологической симптоматикой и неоднократно лечившихся в психиатрических больницах.

Согласно нашей концепции, патогенез АБ складывается из 3 стадий: 1-я — стадия повторных острых алкогольных интоксикаций; 2-я — стадия пьянства, характеризующаяся ХАИ без формирования зависимости от алкоголя; 3-я — стадия алкоголизма, т.е. ХАИ с формированием зависимости

от алкоголя и осложнений алкоголизма в виде алкогольного абстинентного синдрома, алкогольных психозов, артериальной гипертензии, острых нарушений мозгового кровообращения и др. (рис. 1).

1-я стадия АБ характеризуется эпизодическим употреблением спиртных напитков в относительно умеренных дозах, незначительно превышающих базальный метаболизм печени. Эксперименты показывают, что даже при однократной острой алкогольной интоксикации в сосудах микроциркуляторного русла возникают стазы и сладжи эритроцитов, отек интимы и усиление пиноцитоза в эндотелии капилляров (рис. 2а). Во внутренних органах развивается венозное полнокровие. Такие изменения приводят к нарушению гистогематического барьера, что облегчает доступ этанола к клеткам и тканям. В связи с тем что этанол является мембранным ядом, он проникает через плазмолемму клеток, вызывая флюидизацию мембран, дозависимо ингибируя мембранно-связанные ферменты. Это также способствует повреждению внутриклеточных структур. Нарушаются механизмы мембранного транспорта в клетки продуктов метаболизма, в том числе энергетических субстратов и кислорода. Возникающая гипоксия сама оказывает повреждающее действие на ткани, особенно на мембраны ультраструктур клеток, в первую очередь митохондрий. В сердце частичной деструкции подвергаются митохондрии кардиомиоцитов, в них

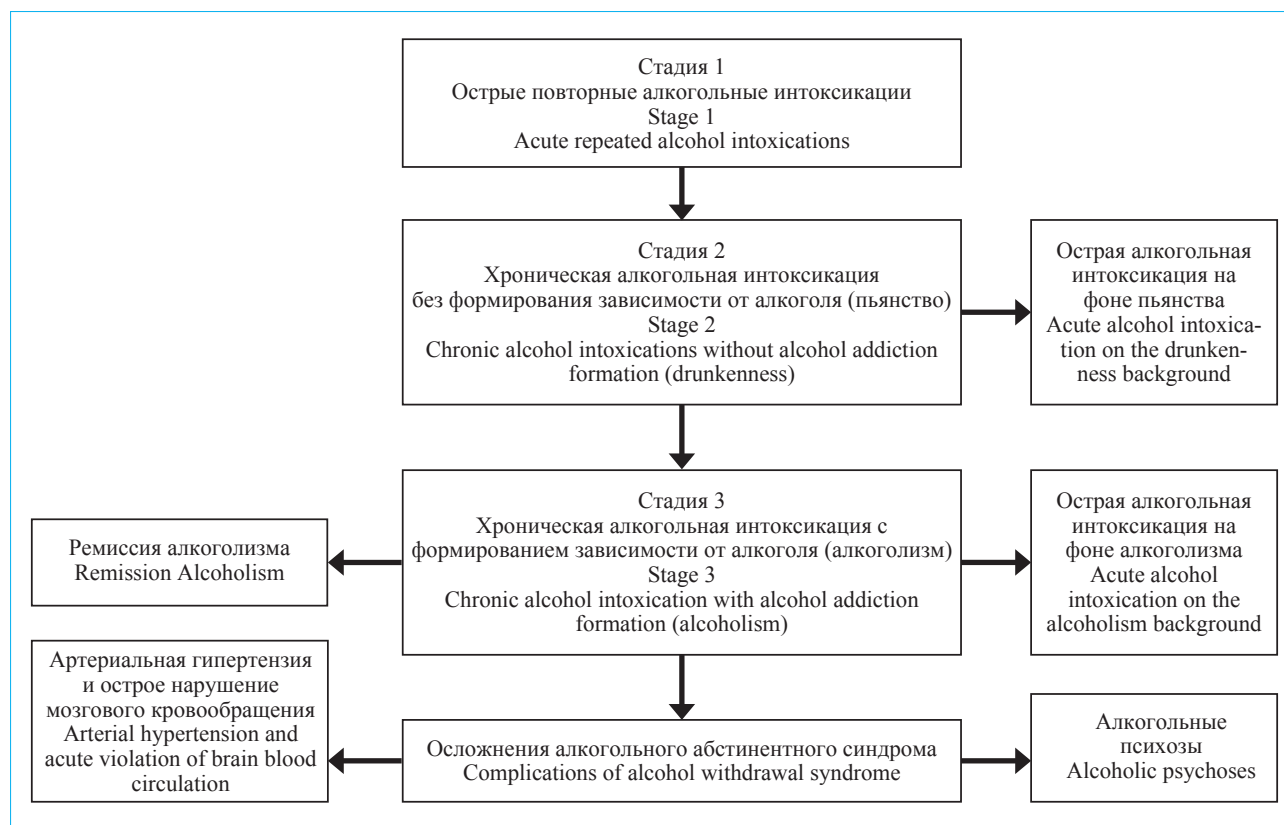


Рис. 1. Схема патогенеза алкогольной болезни

Fig. 1. A scheme of alcoholic disease pathogenesis

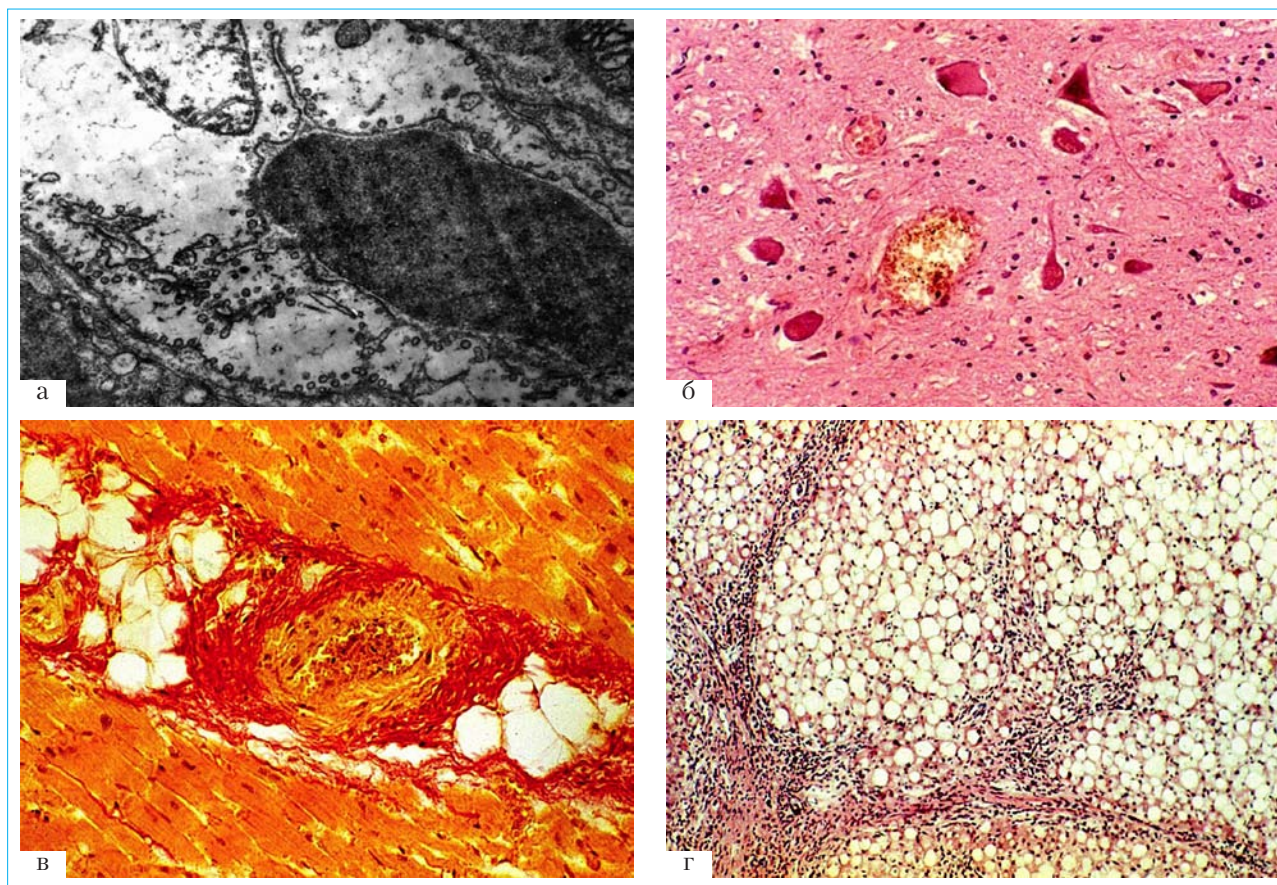


Рис. 2. Морфологические изменения в органах в стадиях острых алкогольных интоксикаций и в стадии пьянства: а — стаз крови и усиление пиноцитоза в эндотелии капилляров. Электронная микроскопия, $\times 15\,000$; б — дистрофия нейронов головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 350$; в — периваскулярный фиброз в миокарде. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 100$; г — жировой гепатоз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Morphological changes in organs during the stages of acute alcohol intoxications and drunkenness: (a) — blood stasis and pinocytosis enhancement in capillary endothelium. Electron microscopy, $\times 15\,000$; (б) — dystrophy of brain neurons. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 350$; (в) — perivascular fibrosis in the myocardium. Staining with picrofuchsin according to Van Gieson, $\times 100$; (г) — fatty hepatosis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

снижается активность митохондриальных ферментов (СДГ и НАДН). При больших дозах алкоголя это может вести к энергетическому дефициту и снижению функции сердца, что характерно для отравления этанолом.

Специфическое опьяняющее действие алкоголя обусловлено его токсическим воздействием на центральную нервную систему. В головном мозге возникает набухание астроцитов, входящих в состав гематоэнцефалического барьера. Астроциты переводят основную массу этанола в спинномозговой канал, пропуская алкоголь к нейронам мозга лишь в относительно незначительном количестве. Кроме того, в микроциркуляторных сосудах мозга возникают стазы и сладжи эритроцитов, что способствует появлению умеренной ишемии мозговой ткани. Поэтому в его нейронах возникают обратимые дистрофические изменения в виде светлых набухших

нейроцитов, но сохраняется их удельная плотность в ткани мозга (рис. 26).

В печени при однократном приеме спиртных напитков окисление спирта связано с активностью НАД-зависимых АлДГ и АцДГ, которые последовательно переводят этанол в ацетальдегид, а затем в ацетат и воду. В этих реакциях расходуется НАД⁺, а в клетках накапливается НАД⁺. Н. Поэтому в печени наряду с умеренным венозным полнокровием может возникать зернистая и жировая дистрофия гепатоцитов, но этанол под влиянием возрастающей активности АлДГ и АцДГ, а также микросомальной этанол-окисляющей системы (МЭОС) окисляется полностью, на что указывает отсутствие в крови ацетальдегида и трансаминаз. Все морфологические изменения быстро обратимы и подвергаются реституции. Длительность этой стадии весьма

индивидуальна. Вместе с тем она имеет значение в патогенезе АБ как обязательный этап, предшествующий пьянству.

2-я стадия алкогольной болезни — пьянство, т.е. длительное и частое употребление спиртных напитков с постепенным нарастанием влечения к алкоголю, но без появления зависимости от него и других признаков алкоголизма. При пьянстве развиваются выраженные и прогрессирующие изменения во всех системах организма, но особенно в печени, сердце, легких, головном мозге и почках. Длительность этой стадии зависит в основном от уровня базального метаболизма печени.

Пьянство связано с прогрессированием нарушений функций нейромедиаторных систем: выброс норадреналина при каждом опьянении приводит к компенсаторному усилению его синтеза. При этом возникает необходимость разрушения избытка норадреналина, что достигается потреблением алкоголя. Так формируется злоупотребление спиртными напитками [4, 11]. Постепенно, обычно в течение нескольких лет, влечение к алкоголю становится все более сильным, доза выпитого при каждом алкогольном эксцессе увеличивается. Однако человек может контролировать количество выпитых спиртных напитков, он знает «свою норму». При достаточной активности АлДГ, АцДГ и МЭОС печени после алкогольного эксцесса часто отсутствуют признаки интоксикации, хотя внимание и работоспособность несколько снижаются. Постепенно появляется соматическая патология, обусловленная ХАИ. Развиваются хронический эзофагит, гастрит, диспептические расстройства. Нарастает толерантность к алкоголю, количество выпитых спиртных напитков увеличивается, ослабевает контроль за своим поведением, снижается критика. Постепенно падают возможности компенсации возникших повреждений, в том числе в головном мозге, появляется неяркая клиническая симптоматика и малозаметные отклонения психики.

Между тем постоянно повторяющиеся алкогольные эксцессы приводят к стойким нарушениям сосудистого русла и мембран клеток. Под влиянием этанола меняется электрический заряд мембран эритроцитов и электромагнитный фон плазмы крови [12]. Возникающие при этом стазы и сладжи эритроцитов способствуют замедлению скорости кровотока, повышению концентрации этанола в сосудах, острому повреждению эндотелия и появлению очагов фибриноидного некроза сосудистых стенок, что также замедляет кровоток. При этом усиливается гипоксия и повышается проницаемость стенок сосудов. Нарастают флюидизация мембранных структур, повышается их проницаемость и разрушаются рецепторы цитомембран, усугубляются нарушения функции ионных каналов. Постепенно острые изменения трансформируются в хронические. В клеточных мембранах нарастает содержание холестерина и снижается концентрация фосфолипидов, меняется структура фосфолипидного

слоя, увеличивается холестеринно-фосфолипидный индекс, в результате чего повышается ригидность цитомембран. Одновременно с нарушением осмотического давления плазмы крови у 82–96 % людей, злоупотребляющих алкоголем, увеличивается средний корпускулярный объем эритроцитов, нарастает ригидность их мембран, что затрудняет прохождение эритроцитов через капилляры, нарушает их функции и способствует прогрессированию хронической гипоксии. Кроме того, в участках фибриноидного некроза стенок микрососудов развивается артериолосклероз, нарастают суживание эндотелия, деструкция базальной мембраны, сосудистая проницаемость. По мере увеличения продолжительности пьянства в сосудах начинают преобладать атрофические процессы, развивается периваскулярный фиброз (рис. 2в). При повторяющихся алкогольных эксцессах формируется распространенная микро- и макроангиопатия. Этому способствует повышение концентрации пролина, участвующего в синтезе коллагена. Нарастают артериосклероз, периваскулярный и мелкоочаговый кардиосклероз, что характерно для алкогольной кардиомиопатии (АКМП). Из-за склерозирования артериального русла падает тонус внутриорганых артерий и, соответственно, артериальное давление (АД) в них, что приводит к снижению количества крови, поступающей в микроциркуляторное русло. В результате постепенно снижается количество капилляров и венул, прогрессируют хроническая гипоксия и связанные с этим нарушения метаболизма, нарастание дистрофических изменений в органах, а также усиление склеротических процессов, в том числе в печени и в миокарде.

При систематическом поступлении этанола в печень в достаточно больших количествах в процесс его окисления включается каталазная система и МЭОС, что также способствует образованию ацетальдегида. В то же время из-за снижения в печени внутриклеточного НАД⁺ увеличивается образование ацетальдегида и замедляются многие окислительно-восстановительные реакции, нарастает гипоксия гепатоцитов, замедляется синтез глюкозы из аминокислот, лактата и липидов, а также снижается интенсивность перехода глюкозы в глюкозо-6-фосфат, эффективность гликолиза и цикла Кребса. Увеличивается синтез триглицеридов, которые распадаются на глицерин и жирные кислоты. Этому способствует и увеличение в клетках печени ацетил-КоА, который трансформируется в кетонные тела, и возникает алкогольный кетоацидоз [11]. В результате этих процессов у большинства больных развивается жировой гепатоз (стеатоз), который со временем может трансформироваться в алкогольный гепатит, что происходит примерно у 1/5 части больных, страдающих пьянством (рис. 2г). Вместе с тем может иметь место алкогольный фиброз печени без явлений гепатита. Стимулом для этого служат ацетальдегид, липидальдегид и TGF- β -1-цитокин, синтезируемый

звездчатыми эндотелиоцитами в ответ на длительное поступление этанола. При этом пролиферируют клетки Ито, которые трансформируются в миофибробласты. Нарастающий фиброз перисинусоидальных пространств способствует прогрессированию гипоксии и фиброза печени. Таким образом, замыкается еще один порочный круг.

В динамике этих, в основном метаболических, изменений нарушаются многие функции печени: окисление триглицеридов, обмен аминокислот, антиоксидантов, синтез факторов кроветворения и свертывания крови, исходных компонентов для синтеза сурфактанта. Снижаются белково-синтетическая и углеводно-синтетическая функции печени. При продолжающемся пьянстве в печени происходят более грубые изменения гепатоцитов, сопровождающиеся выходом в кровь гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), что наблюдается у 20–70 % пьяниц. Их печень увеличена в размерах, в ней наблюдается жировой гепатоз, а примерно у 7 % умерших выявляется алкогольный монолобулярный цирроз печени.

Патологические процессы в печени значительно меняют метаболизм других органов, способствуют развитию в них органических изменений и замедлению ресинтетических реакций. Так, уже при пьянстве формируются прямые и обратные патологические связи между мозгом, сердцем и печенью. В головном мозге и сердце повышается активность лактатдегидрогеназы и снижается активность митохондриальных ферментов. Повторяющиеся алкогольные эксцессы способствуют нарастанию повреждений гематоэнцефалического барьера и его проницаемости. Алкоголь поступает в астроциты, которые разрушаются и возникает блок на уровне астроцит–нейрон. Клетки нервной ткани испытывают кислородное и субстратное голодание, атрофируются или гибнут. В коре мозга и в подкорковых ядрах, регулирующих различные функции организма, в том числе дыхание и кровообращение, снижается удельная плотность нервных клеток, увеличивается количество темных и темных сморщенных нейронов, а также клеток-теней, т.е. погибающих и погибших нейроцитов [13]. Хронические сосудистые нарушения в сочетании с гиповитаминозом, особенно В₁ и В₆, способствуют развитию хронической алкогольной энцефалопатии. Она характеризуется умеренным фиброзом мягких мозговых оболочек, микроангиопатией, стазом эритроцитов в капиллярах и периваскулярным отеком, атрофическими процессами в ткани мозга. Причем уровень гипоксии поддерживается нарастающей АКМП.

Вследствие мембранотоксического действия этанола в миокарде нарастает гетерогенность: функция части мышечных волокон снижается из-за гибели митохондрий и падения образования энергии, они атрофируются; соответственно, другая часть миофибрилл гипертрофируется. Ацетальдегид расплавляет Z-диски саркомеров, на месте которых

разрастается соединительная ткань и прогрессирует диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Из-за расхождения мембран вставочных дисков нарушается распространение возбуждения по миокарду. В кардиомиоцитах выражена жировая дистрофия, одновременно развивается ожирение сердца, масса которого составляет 430–450 г. Наряду с умеренным атеросклерозом выявляется артериосклероз венечных артерий и их ветвей, а также приваскулярный фиброз. Из-за падения сократительной способности миокарда усиливается гипоксия печени, головного мозга и других органов, снижаются их функции. В этих условиях алкогольный эксцесс может привести к быстрому истощению энергетических возможностей сердца и смерти от острой сердечной недостаточности.

До 7–10 % содержащегося в крови этанола выводится легкими, что провоцирует хронический обструктивный бронхит, который почти не поддается терапии. Под влиянием алкоголя гибнет мерцательный эпителий бронхов, в 2 раза чаще, чем у мало пьющих людей, развивается бактериальная пневмония. Существенную роль в патологии легких играют указанные выше повреждения микроциркуляторного русла, в том числе склероз микрососудов и появление зон заустевания капилляров (феномен *no-reflow*). Под влиянием алкоголя альвеолоциты II типа начинают синтезировать дефектный сурфактант. Кроме того, по мере прогрессирования ХАИ в печени нарушается синтез фосфолипидов и триглицеридов — веществ, участвующих в синтезе сурфактанта в альвеолоцитах II типа. Падает его поверхностная активность, что ведет к появлению множественных рассеянных ателектазов и развитию перифокальной эмфиземы. Дефектный сурфактант утрачивает и свои бактерицидные свойства. Снижаются также двигательная активность макрофагов и способность легких очищаться от бактерий. Эти повреждения, в сочетании с падением иммунологической реактивности больных, способствуют возникновению очагово-сливной бронхопневмонии. Может иметь место и крупозная пневмония. При этом пневмония при ХАИ отличается тяжестью течения, обширностью процесса, склонностью к абсцедированию, неэффективностью антибактериальной терапии и носит рецидивирующий характер. По мере прогрессирования АБ у больных снижается диффузионная функция аэрогематического барьера, уменьшается жизненная емкость легких, чему способствует и нарушение деятельности сердца, приводящее к застою крови в малом круге кровообращения. Нарастает гипоксия, которая оказывает отрицательное влияние на процессы метаболизма во всем организме и стимулирует прогрессирование склеротических изменений в органах и тканях.

При АБ закономерно возникают изменения в ЖКТ в виде атрофических изменений слизистой оболочки полости рта, хронического атрофического гастрита, нередко язвенной болезни желудка,

а также катарального энтероколита. Нарушается регуляция местного иммунитета. Нарастает патология эндокринной системы. Особенно страдает поджелудочная железа, поэтому у 75–90 % больных в динамике АБ развивается хронический индуративный панкреатит, который нередко обостряется после алкогольных эксцессов. Этанол оказывает влияние на надпочечники, причем если при пьянстве отмечается гипертрофия их коры, иногда с развитием псевдокушингоидного алкогольного синдрома, то по мере прогрессирования АБ, особенно при алкоголизме, отмечается атрофия ткани надпочечников [14]. Поражение почек при АБ наблюдается довольно часто. Под влиянием действия ацетальдегида, содержащегося в первичной моче, возникают дистрофия и некроз эпителия канальцев. Кроме того, при ХАИ увеличивается выведение с мочой кальция, фосфатов, магния и др., что способствует развитию почечной каменной болезни. Особенно часто при АБ находят пиелонефрит, который связывают со снижением иммунитета в результате ХАИ. Нередко у больных пьянством появляется нефротический синдром, иногда гломерулонефрит.

Злоупотребление алкоголем снижает иммунологическую реактивность. Уже в стадии пьянства появляется и прогрессирует иммунодефицит. Снижением иммунологической защиты у людей, длительно злоупотребляющих спиртными напитками, объясняется тяжелое и рецидивирующее течение различных инфекционных заболеваний, особенно пневмонии. У 20–30 % больных развивается полиневропатия из-за демиелинизации периферических нервов в результате снижения детоксицирующей роли печени при ХАИ.

Таким образом, при пьянстве развивается полисистемная и прогрессирующая патология. Вместе с тем, базальный метаболизм печени у пьяниц в целом еще достаточно высок, при прекращении употребления алкоголя или употреблении его в пределах базального метаболизма печени изменения в органах и системах обратимы или хорошо компенсированы. На этом этапе человек сохраняет трудоспособность, даже при длительном пьянстве у больных почти не изменяется интеллект. При наличии влечения к алкоголю у пьяниц нет психической и физической зависимости от этанола, и это основное отличие пьянства от алкоголизма. Тем не менее по мере истощения возможностей компенсации изменений органов и систем, у пьяниц нарастает психопатологическая симптоматика и развивается алкоголизм.

3-я стадия — стадия алкоголизма и его осложнений. Клинически алкоголизм включает также 3 стадии: неврастеническую, абстинентную и энцефалопатическую; каждая последующая тяжелее, чем предыдущая. Это объясняется развитием необратимых морфологических изменений в органах и системах больных и истощением их компенсаторных возможностей. Однако ведущее

значение в этом по-прежнему принадлежит печени и снижению уровня ее базального метаболизма, что связано прежде всего с падением активности ферментов, а затем и с недостаточным содержанием в печени НАД⁺. Это повышает концентрацию ацетальдегида в гепатоцитах и способствует его стабильной диффузии в общий кровоток [11]. Постоянное поддержание в крови ацетальдегида в высокой концентрации принципиально меняет течение АБ.

В связи с тем что при каждом алкогольном эксцессе в крови значительно увеличивается уровень катехоламинов, резко повышается образование опиоидов, начинает развиваться психическая и физическая зависимость от алкоголя [4, 10]. Повреждая мембраны синаптических структур мозга, ацетальдегид способствует повышению толерантности ЦНС к этанолу, что вынуждает больных постоянно увеличивать дозу спиртных напитков, а это усиливает нагрузку на печень, усугубляет имеющиеся в ней изменения, прогрессивно снижает уровень ее базального метаболизма и увеличивает поступление ацетальдегида в кровь. Кроме того, длительное токсическое влияние этанола и ацетальдегида на синтетические процессы в печени сопровождается образованием специфического белка — алкогольного гиалина, или телец Мэллори (рис. 3а). Алкогольный гиалин появляется также и в головном мозге, и в миокарде. Вероятно, он имеет свойства аутоантигена, что и вызывает Т-клеточный иммунный ответ, усиливающий повреждение печени. При этом нарастает активность Т-супрессоров, что сопровождается избыточной секрецией В-клетками IgA, IgG и IgM. Вдоль синусоидов печени откладывается IgA. Это способствует персистенции хронического алкогольного гепатита и нарастанию продукции провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, усиливающих тяжесть его течения. Вместе с тем при алкоголизме прогрессирует иммунодефицит, чему способствует увеличение под влиянием этанола содержания в крови АКТГ, глюкокортикоидов и гормонов коры надпочечников, угнетающих формирование иммунного ответа за счет подавления Т-системы иммунитета. Этот порочный круг способствует прогрессированию алкоголизма и его переходу в 3-ю (энцефалопатическую) клиническую стадию.

Кроме того, при повышении концентрации ацетальдегида в крови образуются аномальные белки, например, десиалотрансферрин и модифицированный гемоглобин. Они вызывают тяжелые изменения клеток, в том числе нейронов головного мозга и кардиомиоцитов, что способствует прогрессированию энцефалопатии и АКМП. Нарушается обмен железа и появляется гемосидероз печени. При повторяющихся алкогольных эксцессах прогрессирующие изменения печени заканчиваются развитием ее цирроза. Однако и в случае прекращения употребления спиртных напитков цирроз печени

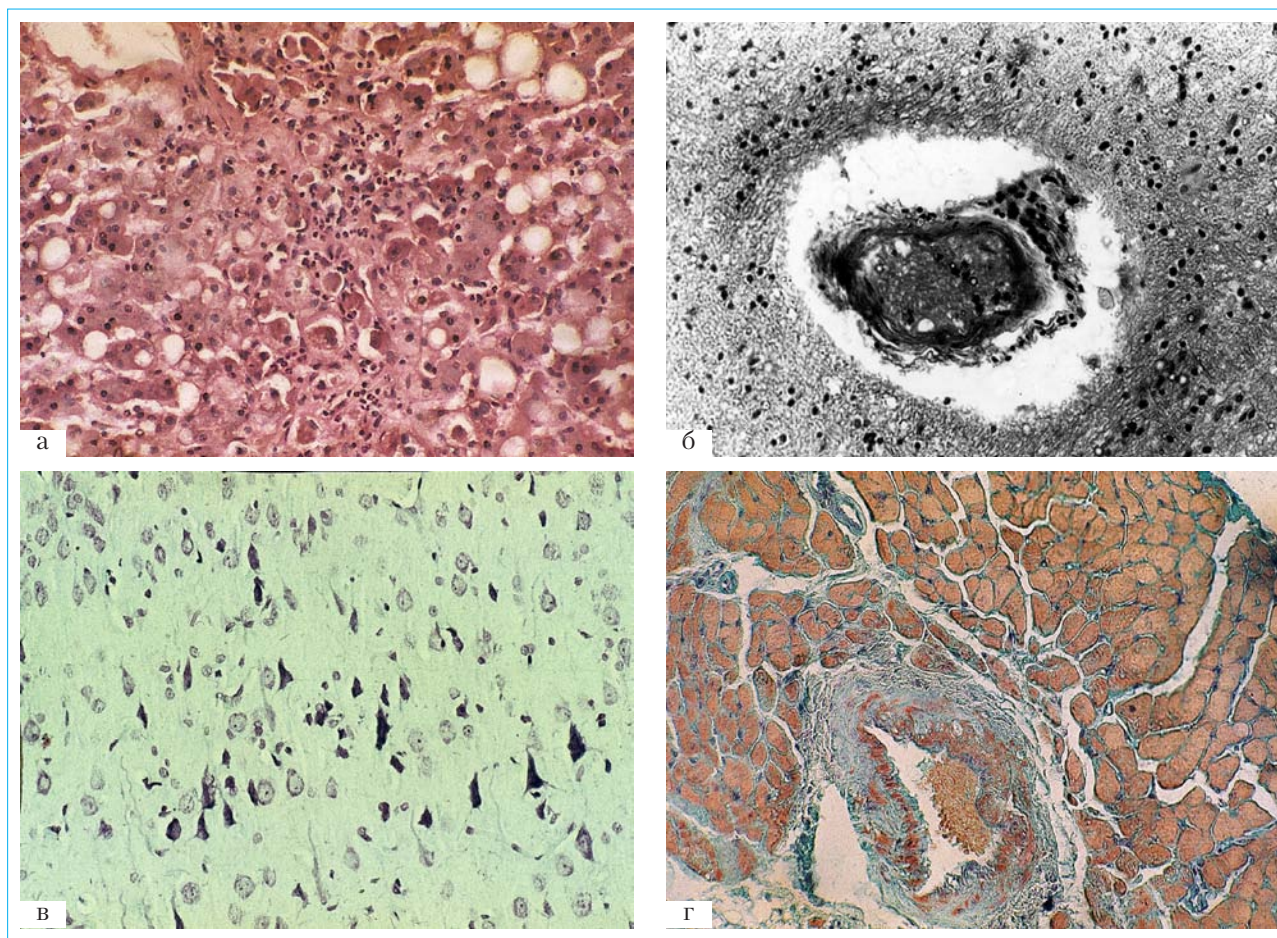


Рис. 3. Морфологические изменения в органах при алкоголизме: а — тельца Мэллори в печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — стаз крови и фибриноидный некроз стенок сосуда головного мозга, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; в — множественные темные сморщенные нейроны, клетки-тени, набухание и лизис нервных клеток. Окраска по Ниссля, $\times 150$; г — алкогольная кардиомиопатия. Склероз интрамуральной артерии, периваскулярный склероз, склеротические изменения стромы. Окраска азокармином по Гейденгайну, $\times 100$

Fig. 3. Morphological changes in organs during alcoholism: (a) — Mallory bodies in the liver. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$; (б) — blood stasis and fibrinoid necrosis of the cerebral vessel walls, perivascular edema. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 150$; (в) — multiple dark wrinkled neurons, cell-shadows, swelling and lysis of neurons. Staining according to Nissl, $\times 150$; (г) — alcoholic cardiomyopathy. Sclerosis of the intramural artery, perivascular sclerosis, sclerotic changes of the stroma. Staining with azocarmine according to Heidenhain; $\times 100$

обычно прогрессирует, что связано с образованием алкогольного гиалина и иммунного воспаления.

Также нарастают склеротические изменения микроциркуляторного русла. По мере истощения регенераторных возможностей уменьшается количество капилляров, падает их тонус, увеличивается артериосклероз, замедляются линейная и объемная скорости кровотока. Эти изменения в некоторых случаях являются предпосылкой для развития в перивентрикулярных зонах гипоталамуса диапедезных кровоизлияний, характерных для алкогольной энцефалопатии Гайе — Вернике [13]. В условиях нарушенного кровотока постоянное воздействие на стенку сосудов этанола и ацетальдегида ведет к постепенному разрушению гемато-

энцефалического барьера и проникновению алкоголя и его метаболитов в головной мозг (рис. 3б). При этом ацетальдегид, взаимодействуя с альбуминами крови, способен образовывать токсический белок, разрушающий глиальные клетки. Нарастают также изменения нейронов в виде их острого набухания, потери вещества Ниссля, сморщивания и лизиса нервных клеток, снижения их количества (рис. 3в). Прогрессирует и хроническая энцефалопатия, усиливается склероз мягкой мозговой оболочки, что иногда может затруднять циркуляцию ликвора. Сочетание этих процессов нередко приводит к умеренной атрофии ткани мозга. Такие изменения, вероятно, влияют на развитие абстинентного синдрома и алкогольных психозов.

В миокарде прогрессирует АКМП [15]. Нарастают атерioskлероз и артериосклероз, падает тонус сосудов микроциркуляторного русла (рис. 3г). При этом у большинства больных атерioskлероз коронарных артерий выражен относительно умеренно. Усиливаются атрофия мышечных волокон и склеротические процессы в миокарде, продолжает падать активность окислительно-восстановительных ферментов. Высвобождающиеся из нервных терминалей под воздействием ацетальдегида катехоламины приводят к появлению контрактур мышечных волокон. Из-за алкогольной нейропатии центрального генеза ухудшается регулирующая функция сердца и его проводящей системы, что усугубляет нарушения проводимости и ритма сердечных сокращений. Снижение сократительной активности сердца способствует нарастанию гипоксии, прогрессированию атрофических и склеротических процессов, особенно в печени и головном мозге. В результате снижаются процессы перекисного окисления липидов, так как печень является депо антиоксидантов. Продолжается падение синтеза глюкозы из лактата, что угнетает энергетический обмен в органах и особенно в ткани ЦНС.

В развитии бронхолегочной патологии при алкоголизме существенную роль играет угнетение клеточного и гуморального иммунитета. Больные, как правило, страдают хроническим катарально-гнойным бронхитом, а в паренхиме легких нарастают тяжелые изменения сосудов микроциркуляции. Расширяются зоны запустевания капилляров, увеличивается число измененных пневмоцитов II типа, снижается количество альвеолярных макрофагов, их подвижность и фагоцитарная активность. В результате у больных все чаще возникают множественные ателектазы, на фоне которых в 1-й и 2-й стадиях алкоголизма развивается очагово-сливная бронхопневмония, а в 3-ю стадию — крупозная пневмония, которая нередко осложняется карнификацией легких, менингитом, перикардитом и полипозно-язвенным эндокардитом. Из-за выраженного иммунодефицита, снижения бактерицидной активности сурфактанта, угнетения альвеолярных макрофагов и лейкоцитов воспалительные заболевания легких протекают тяжело и нередко осложняются образованием абсцессов. Абсцедирующая пневмония — характерный признак алкоголизма. Хронические рецидивирующие заболевания легких сопровождаются развитием эмфиземы и пневмосклероза. На этом фоне снижение сократительной функции сердца способствует застою крови в сосудах легких, что усиливает склеротические процессы, сопровождающиеся развитием гипертонии малого круга кровообращения.

В результате постоянного токсического воздействия этанола, и особенно ацетальдегида, в крови больных развиваются выраженные изменения. Они отражают в первую очередь прогрессирующую патологию печени и нарушение ее функций, в том числе регуляцию кроветворения. Это

приводит к различным отклонениям в белковом, липидном, углеводном составе крови, появлению в ней ферментов и других веществ, не встречающихся в нормальных условиях. Этанол и ацетальдегид способствуют образованию в крови аномальных белков, нарушают процессы обмена железа и витаминов, что стимулирует нарастание анемии и гипоксии. Эти явления усугубляются из-за нарушения свойств цитомембран, что вызывает патологические изменения клеток крови, в первую очередь эритроцитов.

Нарастает и патология эндокринной системы, в том числе склерозирование протоков и стромы поджелудочной железы, атрофия ее паренхимы, на фоне чего сохраняется продуктивное воспаление. С индуративным панкреатитом связано нарушение гликогенеза, поэтому при алкоголизме нарастает дефицит глюкозы, запасы которой в печени минимальны. Изменения в гипоталамо-гипофизарно-гормональной системе становятся причиной атрофии яичек и яичников. В надпочечниках развивается периваскулярный склероз и атрофические изменения в коре, особенно в пучковой зоне [14].

Таким образом, на стадии алкоголизма изменения в органах практически необратимы, компенсаторные возможности организма, хотя и зависят от индивидуальных особенностей больного, тем не менее их срыв практически неизбежен в силу постоянного поступления алкоголя при относительно низких возможностях глубоко и необратимо пораженных внутренних органов. По существу, клиническая энцефалопатическая стадия алкоголизма, характеризующаяся отчетливым снижением одномоментного потребления алкоголя, является отражением падения компенсаторных возможностей организма.

Этим, вероятно, в определенной степени можно объяснить и развитие абстинентного синдрома у больных алкоголизмом как реакции на стрессовую ситуацию. Прекращение поступления в организм этанола сопровождается выбросом в кровь катехоламинов, появлением других механизмов стресса, в результате чего в ткани головного мозга возникают периваскулярный отек, диапедзные кровоизлияния, выраженные острые изменения нейронов в виде их набухания и хроматолиза [13]. Эти морфологические изменения коррелируют с клиникой алкогольного делирия, в терминальной стадии которого у больных могут развиваться кома или сопор.

Выводы

1. Алкогольная болезнь представляет собой хроническую алкогольную интоксикацию, патогенез которой складывается из трех стадий, каждая из которых сопровождается развитием морфологических изменений органов и тканей: 1 — стадии повторных острых алкогольных интоксикаций; 2 — стадии пьянства; 3 — стадии алкоголизма и его осложнений.

2. Развитие и динамика АБ зависят от уровня базального метаболизма печени, который определяется генетическими особенностями и носит индивидуальный характер.

3. При пьянстве практически во всех органах и тканях, прежде всего в сосудах микроциркуляторного русла, печени, сердце, ЦНС и легких, развиваются выраженные и прогрессирующие морфологические изменения, которые либо обратимы, либо хорошо компенсированы.

4. Алкоголизм характеризуется тяжелыми и необратимыми морфологическими и функциональными изменениями всех систем организма на фоне

исчерпания его компенсаторных возможностей, оказывающими влияние на развитие абстинентного синдрома и психопатологических реакций.

5. Пьянство является излечимой стадией АБ при употреблении алкоголя в пределах базального метаболизма печени, в то время как алкоголизм — неизлечимая стадия заболевания, требующая лишь паллиативной терапии.

6. Перенос усилий по профилактике и лечению АБ на стадию пьянства открывает перспективы в борьбе с ХАИ, что имеет исключительное значение в медицинском и социально-общественном плане.

Литература / References

1. Демин А.А. Оценка роли средовых и генетических факторов в развитии зависимости от психоактивных веществ у молодых мужчин в психогигиенических исследованиях: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2012. 21 с. [Demin A.A. Assessment of the role of environmental and genetic factors in the development of addiction to psychoactive substances in young men in psychohygienic studies: Published summary of PhD thesis. Moscow, 2012. 21 p. (In Rus.)].
2. Немцов А.В. Алкоголизм в России: история вопроса, современные тенденции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;1 (Прил. Алкоголизм): 3–7 [Nemtsov A.V. Alcoholism in Russia: the history of the issue, modern trends. Korsakov journal of neurology and psychiatry. 2007;1 (Suppl. "Alcoholism"):3–7 (In Rus.)].
3. Огурцов П.П., Пауков В.С., Иткес А.В. и др. Роль вирусов гепатита и генетической предрасположенности в патогенезе хронической алкогольной интоксикации. В кн. «Тез. 2-го съезда Международн. Союза ассоциаций патологоанат.» М., 1999. С. 219 [Ogurtsov P.P., Paukov V.S., Itkes A.V., et al. The role of hepatitis viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of chronic alcohol intoxication. In "Abstracts of 2nd Congress of the International union of pathoanatomist associations". Moscow, 1999. P. 219 (In Rus.)].
4. Анохина И.П., Вертинская А.Г., Векшина Н.Л. и др. Наследственный алкоголизм: некоторые нейрохимические и генетические механизмы. Вестн. РАМН. 1999;6:43–7 [Anokhina I.P., Vertinskaya A.G., Vekshina N.L., et al. Hereditary alcoholism: some neurochemical and genetic mechanisms. Vestnik RAMS. 1999;6:43–7 (In Rus.)].
5. Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007;12:29–36 [Nemtsov A.V., Terekhin A.T. Scale and diagnostic composition of alcoholic deaths in Russia. Narcology. 2007;12:29–36 (In Rus.)].
6. Лисицын Ю.П., Сидоров П.И. Алкоголизм: медико-социальные аспекты. М.: Медицина, 1990. 528 с. [Lisitsyn Yu.P., Sidorov P.I. Alcoholism: medico-social aspects. Moscow: Medicine, 1990. 528 p. (In Rus.)].
7. Lingford-Hughes A.R., Davies S.J.C., Williams T.M., et al. Addiction. Brit Med Bull. 2003;65:209–22.
8. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Тер арх. 2001;2:65–7 [Paukov V.S., Belyaeva N.Yu., Voronin T.M. Alcoholism and alcoholic disease. Ther Arch. 2001;2:65–7 (In Rus.)].
9. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Арх пат. 2004;4:3–9 [Paukov V.S., Erokhin Yu.A. Pathological anatomy of drunkenness and alcoholism. Arch Pat. 2004;4:3–9 (In Rus.)].
10. Нужный В.П. ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. Медицина. Вып. Алкогольная болезнь. 1998;6:1–8 [Nuznyi V.P. VINITI. News of science and technology. Ser. Medicine. Issue. Alcoholic disease. 1998;6:1–8 (In Rus.)].
11. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя. Клинич фармакология и терапия. 2007;1:1–5 [Tarasova O.I., Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V., Moiseev V.S. Modern laboratory markers of alcohol use. Clinical pharmacology and therapy. 2007;1:1–5 (In Rus.)].
12. Turner C., Anderson P. Alcohol and cardiovascular disease — what is the relationship. J addiction. 1990;85(7):851–3.
13. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Изменения головного мозга в доклинической стадии алкогольной болезни и при алкоголизме. Наркология. 2004;5:32–6 [Paukov V.S., Erokhin Yu.A. Changes in the brain in the preclinical stage of alcoholic disease and alcoholism. Narcology. 2004;5:32–6 (In Rus.)].
14. Алябьев Ф.В., Климачевский А.А. Зависимость морфофункционального состояния надпочечников от длительности воздействия и концентрации этанола в крови в динамике алкогольной интоксикации при интрагастральном введении этанола. Морфология. 2008;133(3):16–7 [Alyabyev F.V., Klimachevsky A.A. Dependence of the morphofunctional state of the adrenals on the duration of exposure and the concentration of ethanol in the blood in the dynamics of alcohol intoxication with intragastric administration of ethanol. Morphology. 2008;133(3):16–7 (In Rus.)].
15. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть. М., 2000. С. 79–83 [Kaktursky L.V. Sudden cardiac death. Moscow, 2000. P. 79–83 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Пауков Вячеслав Семенович* — доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: paukov@mma.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Воронина Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Кириллов Юрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, консультант ПАО «ГКБ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы». Контактная информация: youri_kirillov@mail.ru; 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7.

Мальшева Евгения Михайловна — ассистент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: pat.40@inbox.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Information about the authors

Vyacheslav S. Paukov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honorary Head of the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: paukov@mma.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.

Tatyana M. Voronina — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Yuri A. Kirillov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Consultant of the Department of Pathological Anatomy, Moscow City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation. Contact information: youri_kirillov@mail.ru; 129301, Moscow, Kasatkina str., 7.

Evgenia M. Malysheva — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pat.40@inbox.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.

Поступила: 04.07.2018

Received: 04.07.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author