

Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни

Пауков В.С.¹, Кириллов Ю.А.^{2,4}, Ерохин Ю.А.³, Чернов И.А.⁴

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Москва; ³ФГБОУ ВО Тульский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Тула; ⁴ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. Тюмень, Россия

Цель. Раскрыть пато- и морфогенез поражения микроциркуляторного русла, изменений крови и сердца в динамике алкогольной болезни (АБ) и роль патологии сердечно-сосудистой системы в танатогенезе больных при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Работа выполнена на материале вскрытий 1118 трупов больных, страдавших при жизни пьянством и алкоголизмом. В работе использованы гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические и биохимические методы, а также морфометрические исследования со статистической обработкой результатов.

Результаты. При пьянстве у большинства больных развивалась алкогольная кардиомиопатия, гипертрофия сердца, жировая дистрофия миокарда, артериолосклероз и гиалиноз микрососудов, диффузный мелкоочаговый склероз, набухание митохондрий, фрагментация их крист в кардиомиоцитах (КМЦ). Доля поврежденных КМЦ составила 30,9±0,6%. Склероз затрагивал 20,1±0,9% стромы. При условии отказа от алкоголя или его употреблении в пределах базального метаболизма данные изменения имели обратимый характер.

При алкоголизме алкогольная кардиомиопатия прогрессировала, нарастали артериолосклероз и артериосклероз. По сравнению со стадией пьянства достоверно увеличились доля поврежденных КМЦ (44,8±1,1%), площадь кардиосклероза (28,1±0,5%). Выявлялись

тельца Мэллори (алкогольный гиалин), обладающие свойствами аутоантигена. Морфологические изменения приобретали необратимый характер.

Заключение. Полученные данные позволяют объективно подтвердить необходимость выделения АБ как самостоятельной нозологической единицы со стадийным патогенезом. В стадии пьянства компенсаторные и приспособительные возможности организма сохранены. При соответствующем лечении терапевтами эта стадия АБ излечима. В стадии алкоголизма изменения в органах и тканях необратимы и паллиативным лечением таких больных более целесообразно заниматься наркологами.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, поражение сосудов и сердца, механизмы танатогенеза.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/12-2019

Рецензия получена 14/01-2020

Принята к публикации 21/01-2020



Для цитирования: Пауков В.С., Кириллов Ю.А., Ерохин Ю.А., Чернов И.А. Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2436. doi:10.15829/1728-8800-2020-2436

Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder

Paukov V.S.¹, Kirillov Yu. A.^{2,4}, Erokhin Yu. A.³, Chernov I. A.⁴

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Research Institute of Human Morphology. Moscow; ³Tula State University. Tula; ⁴Tyumen State Medical University. Tyumen, Russia

Aim. To reveal the patho- and morphogenesis of microvascular injury, cardiac and vascular changes in individuals with alcohol use disorder (AUD) and the role of cardiovascular pathology in the thanatogenesis of patients with chronic alcohol intoxication.

Material and methods. The study was carried out using the data of 1118 autopsies of patients with AUD. We used histological, immunohistochemical, electron microscopic and biochemical methods, as well as morphometrics with statistical processing of the results.

Results. Most patients with binge drinking developed alcoholic cardiomyopathy, cardiac hypertrophy, myocardial fatty degeneration, micro-

vascular arteriolosclerosis and hyalinosis, diffuse focal sclerosis, as well as mitochondrial swelling and fragmentation of cristae in cardiomyocytes (CMC). The proportion of damaged CMC was 30,9±0,6%. Sclerosis affected 20,1±0,9% of the stroma. If alcohol was abandoned or consumed within the basal metabolic rate, these changes were reversible.

With alcoholism, alcoholic cardiomyopathy, arteriosclerosis and arteriolosclerosis progressed. Compared with the binge drinking, the proportion of damaged CMC (44,8±1,1%) and the cardiosclerosis area (28,1±0,5%) significantly increased. Mallory bodies with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: chern_igor@mail.ru

Тел.: +7 (912) 922-13-48

[Пауков В.С. — д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой патологической анатомии им. А.М. Струкова, ORCID: 0000-0002-2646-911X, Кириллов Ю.А. — ²д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической морфологии, ⁴профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ORCID: 0000-0001-7291-9663, Ерохин Ю.А. — д.м.н., профессор кафедры общей патологии, ORCID: 0000-0002-6483-4421, Чернов И.А.* — к.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ORCID: 0000-0002-6475-5731].

autoantigen properties were detected. Morphological changes became irreversible.

Conclusion. The data obtained identified the need for AUD isolation as an independent nosological entity with stage-by-stage pathogenesis. In the stage of binge drinking, the compensatory and adaptive capabilities of the body are preserved. With appropriate treatment, this stage of AUD is treatable. In the stage of alcoholism, changes in organs and tissues are irreversible, and it is more advisable for addiction medicine physicians to deal with palliative treatment of such patients.

Key words: alcohol use disorder, vascular and cardiac damage, mechanisms of thanatogenesis.

Relationships and Activities: none.

Paukov V. S. ORCID: 0000-0002-2646-911X, Kirillov Yu. A. ORCID: 0000-0001-7291-9663, Erokhin Yu. A. ORCID: 0000-0002-6483-4421, Chernov I. A. * ORCID: 0000-0002-6475-5731.

*Corresponding author: chern_igor@mail.ru

Received: 17/12-2019

Revision Received: 14/01-2020

Accepted: 21/01-2020

For citation: Paukov V. S., Kirillov Yu. A., Erokhin Yu. A., Chernov I. A. Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2436. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2436

АБ — алкогольная болезнь, АКМП — алкогольная кардиомиопатия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГБ — гипертоническая болезнь, ГГТ — глутамиламинотрансфераза, КМЦ — кардиомиоциты, СКОЭ — средний корпускулярный объем эритроцитов, ССС — сердечно-сосудистая система, ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Введение

Злоупотребление алкоголем составляет одну из наиболее важных медицинских и социальных проблем современного общества и оказывает на него резко отрицательное воздействие [1, 2]. Однако внимание врачей к этой проблеме всегда появлялось лишь тогда, когда у пьющего человека развивался алкоголизм и начинался алкогольный делирий (“белая горячка”), в клиническом проявлении которого наиболее ярко выступают психические нарушения. Поэтому вся проблема хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) сосредоточилась в руках психиатров, которые считают алкоголизм проблемой сознания, а пьянство — бытовым понятием, не требующим внимания врачей. Воздействуя только на психику больного, они не учитывают, что этанол и его метаболиты вызывают тяжелейшие изменения внутренних органов, от которых эти больные и погибают. Вместе с тем, большинство психиатров-наркологов признают, что лишь 3-5% больных излечиваются от алкоголизма, но никак не объясняют причину такой стабильно низкой эффективности их лечения [3]. И, тем не менее, усилия наркологов всего мира направлены на борьбу именно с алкоголизмом, т.е. с болезнью, которая перешла грань, за которой излечение уже невозможно.

Врачи других специальностей практически устранились от лечения ХАИ, считая это задачей психиатров. При этом терапевты хорошо знают, что злоупотребление алкоголем является причиной тяжелых, нередко смертельных заболеваний печени, сердца, поджелудочной железы и других органов. Сложившаяся ситуация, когда психиатры не могут вылечить алкоголизм, а терапевты не хотят этим заниматься, привела к тому, что проблема пьянства и алкоголизма, по крайней мере, за последние ~200 лет с момента первой научной публикации по этой проблеме [4], не потеряла своей актуальности во всем мире. А для России она стоит особенно остро,

т.к. согласно статистике, употребление алкоголя в России достигает 12,3 л на душу населения в год [5]. При этом невозможно учесть употребление различных суррогатов алкоголя. Ежегодно смертность от болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем, достигает 700 тыс. человек, а от отравлений алкоголем и его суррогатами в стране погибает ~40 тыс. человек [6]. Однако все статистические разработки строятся только на анализе алкоголизма. При этом не учитывается, что алкоголиками не рождаются, что, прежде чем стать алкоголиком, человек проходит долгий путь употребления и злоупотребления алкоголем. Поэтому понятно, что многолетняя ХАИ, прежде чем разовьется алкоголизм, должна иметь какие-то этапы, когда появляются и прогрессируют изменения органов, в т.ч. и головного мозга, влияющие на сознание и психику человека.

Все это указывает на необходимость выделения алкогольной болезни (АБ) как самостоятельной нозологической формы, развивающейся на основе ХАИ [7, 8]. Считаем, что АБ — это заболевание, при котором длительная интоксикация этанолом приводит к развитию морфологических изменений в органах и системах организма — от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей симптоматикой, в т.ч. и психической. При этом динамика АБ складывается из 3-х стадий:

1-я — *стадия повторных острых алкогольных интоксикаций*, которая складывается из эпизодических употреблений алкоголя;

2-я — *стадия пьянства*, характеризующаяся ХАИ с прогрессирующим влечением к алкоголю, но без формирования алкогольной зависимости. Наркологи и психиатры называют это доклинической стадией ХАИ;

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.

Анализируя пато- и морфогенез АБ, следует, однако, учитывать, что этанол — нормальный метаболит организма, он участвует в обмене липопротеинов и фосфолипидов, повышая уровень липопротеинов высокой и очень высокой плотности, регулирует обмен холестерина, а также участвует в синтезе клеточных и внутриклеточных мембран [9]. Для метаболизма этанола в печени существует ферментная система, которая в норме метаболизирует эндогенный этанол до уксусной кислоты и воды. При этом для физиологического метаболизма алкоголя важна активность ферментной системы печени, которая зависит от генетических особенностей человека и определяет так называемый базальный метаболизм печени, т.е. ее способность метаболизировать определенное, сугубо индивидуальное количество этанола. При превышении возможности базального метаболизма печени в кровь поступают этанол и его метаболиты, прежде всего ацетальдегид, которые оказывают повреждающее действие на различные структуры организма, в первую очередь на сосуды микроциркуляторного русла, клетки центральной нервной системы, поджелудочной железы, пневмоциты и сурфактант легких, митохондрии кардиомиоцитов (КМЦ) и др., что и определяет развитие АБ [7]. Следовательно, дело не в самом этаноле, а в его концентрации, которая определяется базальным метаболизмом печени.

Целью исследования является раскрытие пато- и морфогенеза поражения микроциркуляторного русла, изменений крови и сердца в динамике АБ и роли патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) в танатогенезе больных при ХАИ.

Материал и методы

Настоящее исследование основано на изучении 1118 трупов людей, из которых 1008 страдали при жизни ХАИ и умерли в стационарах или дома. Наблюдения были разделены на 3 группы:

1-ю группу наблюдений — контрольную, составили 110 умерших больных (92 мужчины и 18 женщин) в возрасте 25–73 лет, страдавших при жизни хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), гипертонической болезнью (ГБ), атеросклерозом с преимущественным поражением сосудов головного мозга, хроническим пиелонефритом. Их анамнез и беседы с родственниками исключали злоупотребление ими алкоголем при жизни.

2-ю группу — группу пьянства, составили 787 умерших (668 мужчин и 119 женщин) в возрасте 18–72 лет. Они при жизни не лечились от алкоголизма и не состояли на учете в наркологическом диспансере, но из медицинской документации и бесед с родственниками было известно, что они длительное время злоупотребляли крепкими спиртными напитками, в т.ч. суррогатами алкоголя. Эти умершие были отнесены к пьяницам. Их толеран-

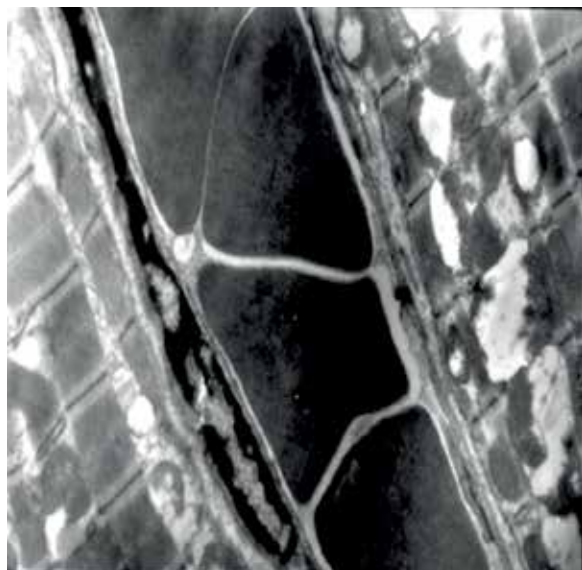
ность к спиртным напиткам составляла от 0,6 л до 5 л в течение нед. на протяжении 5–30 лет. В этой группе смерть 451 больного наступила через 5 ч — 40 сут. после поступления в стационар от различных заболеваний: в 206 (45,6%) случаях от заболеваний органов дыхания; в 148 (32,8%) наблюдениях — от болезней ССС, в т.ч. 12 больных умерли от острого инфаркта миокарда. В 41 (9,15%) наблюдении смерть наступила от болезней печени; в 38 (8,4%) — от сосудистых заболеваний головного мозга; в 12 (2,7%) — от болезней желудочно-кишечного тракта; в 6 (1,3%) случаях — от болезней почек. При этом алкоголь в их крови обнаружен не был.

236 больных поступили в стационар в состоянии алкогольного опьянения при содержании алкоголя в крови 1,5–2,5‰ и умерли в период от 4 ч до 12 сут. с момента госпитализации. При этом 88 (37,3%) больных умерли от обострения хронического панкреатита в виде геморрагического панкреонекроза; 74 (31,3%) — от болезней ССС (3 — от острого инфаркта миокарда, остальные от ХИБС); 71 (30,1%) — от геморрагического инсульта; 3 (1,3%) — от болезней печени. Смерть 100 человек наступила скоропостижно вне стационара: в 95 случаях от алкогольной кардиомиопатии (АКМП) и в 5 наблюдениях — от некротического нефроза при остром отравлении алкоголем.

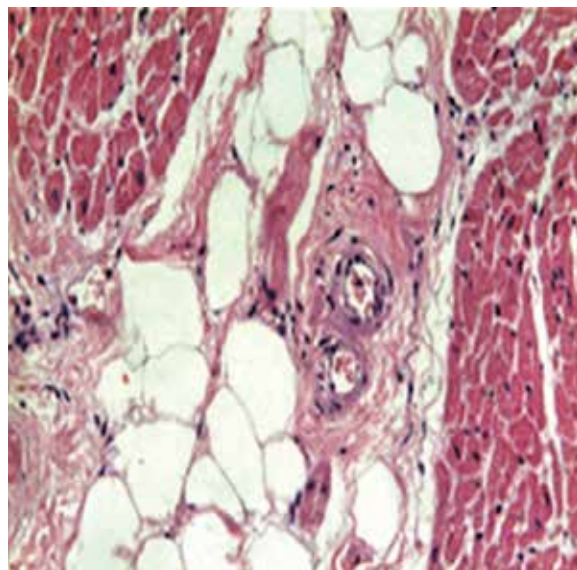
3-я группа — группа алкоголизма, состояла из 221 умершего (187 мужчин и 34 женщины) в возрасте 21–73 лет, страдавших алкоголизмом II–III стадии и неоднократно лечившихся в наркологическом диспансере. Длительность злоупотребления алкоголем составила 7–28 лет. В последние 5–7 лет у них отмечался алкогольный абстинентный синдром. Почти все больные перед смертью лечились в общесоматических больницах, куда они поступали с подозрением на острую пневмонию, менингит, по поводу заболеваний ССС, алкогольного цирроза печени. У 148 умерших алкоголь в крови обнаружен не был. Часть больных была экстренно госпитализирована в наркологический стационар в состоянии алкогольного делирия или алкогольного абстинентного синдрома, сопровождающегося гипертоническим кризом с признаками острого нарушения мозгового кровообращения. Смерть большинства из них наступала от патологии ССС на фоне АКМП, заболевания печени, отека головного мозга при алкогольном делирии, панкреонекроза. В состоянии алкогольного опьянения в стационар поступили 63 пациента, содержание алкоголя в их крови составило 1,5–2,5‰. Из них 44 больных были в состоянии алкогольной комы, а 19 больных умерли от сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть 10 больных наступила скоропостижно от острого отравления этанолом при содержании алкоголя в крови трупов 5–7‰.

В работе использованы гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические и биохимические методы, а также морфометрические исследования “точечным” методом при помощи сетки Автандилова. Кроме того, в крови умерших было определено содержание ферментов печени — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и глутаминотрансферазы (ГГТ), что позволило оценить функциональное состояние печени и ее базальный метаболизм. С этой же целью был определен средний корпускулярный объем эритроцитов (СКОЭ).

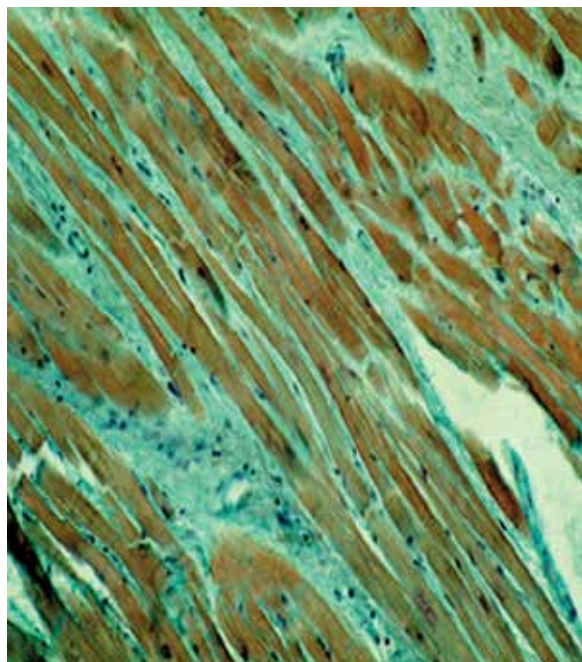
Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере с использованием пакета программ



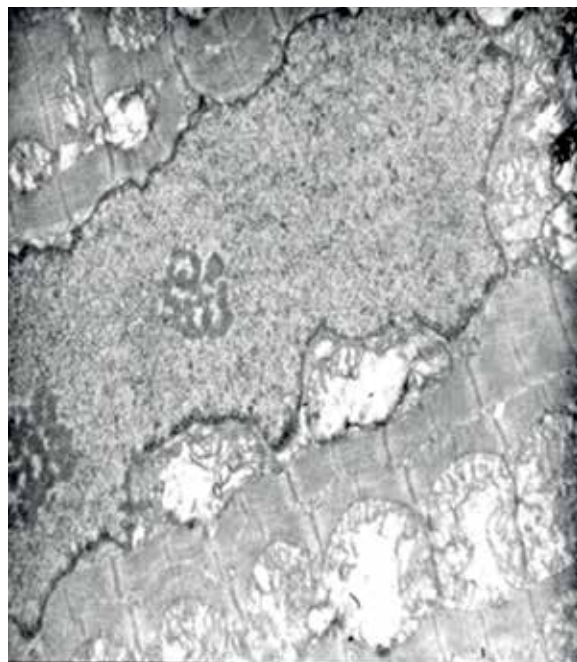
А



Б



В



Г

Рис. 1 (А, Б, В, Г) Изменения сердца в стадии пьянства.

А — стаз эритроцитов в капилляре, атрофия эндотелия сосуда, вакуолизация саркоплазмы КМЦ, электронограмма, $\times 18000$; Б — скопление жировой клетчатки вокруг гиалинизированных артериол, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — неравномерная гипертрофия и фрагментация миофибрилл, склероз стромы с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, окраска пикрофуксином, $\times 400$; Г — фрагментация крист и набухание митохондрий КМЦ, электронограмма, $\times 21000$.

Mathcad Professional. В каждой из групп определяли показатели $M \pm (m)$, где M — среднее арифметическое значение, а (m) — ошибка среднего арифметического. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

В этой работе остановимся, главным образом, на патологии ССС у людей, злоупотреблявших ал-

коголем, как на наиболее частой причине их смерти, которая, согласно полученным результатам, составляет 73,2% у этой группы больных [10]. Эти показатели согласуются с исследованиями [6] о ведущей роли страдания ССС в танатогенезе больных алкоголизмом.

У умерших больных контрольной группы при всех заболеваниях полости сердца не были расширены, масса его колебалась от $476,3 \pm 27,3$ г при ХИБС до $543,7 \pm 36,1$ г при ГБ. У всех умерших был

выражен атеросклероз коронарных артерий со стенозированием их просвета в зависимости от возраста умерших от 40–60% при ГБ до 50–80% при ХИБС. Отмечался эластофиброз стенок интрамуральных сосудов при ХИБС и нефросклерозе, а также гиалиноз при ГБ. Площадь интрамуральных сосудов в срезах колебалась от 3,7 до 5% в зависимости от заболевания и возраста умерших. В миокарде выявлена умеренно выраженная жировая дистрофия КМЦ, мелкоочаговый диффузный кардиосклероз, очаговый склероз стромы, а в 2-х наблюдениях при ХИБС — крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз. При исследовании ультраструктуры КМЦ отмечались сохранение их мембран, набухание и неравномерная гиперплазия митохондрий, умеренная фрагментация их крист, в саркоплазме — сниженное количество гранул гликогена. В части КМЦ митохондрии были мелкими, с выраженной фрагментацией крист, количество их было снижено, отмечался лизис миофилламентов, в саркоплазме нередко наблюдались скопления липидов. Доля поврежденных КМЦ в срезах составляла $4,7 \pm 0,2\%$ при ГБ и нефросклерозе, $9,7 \pm 0,4\%$ — при ХИБС. Склеротические изменения затрагивали $6,9 \pm 0,4\%$ стромы миокарда.

Результаты исследования умерших 2-й группы показали, что уже при пьянстве во всех органах развиваются глубокие и прогрессирующие изменения. У большинства умерших имела место отчетливая АКМП. При этом сердце умеренно гипертрофировано, масса его в среднем составляла $436,3 \pm 20,1$ г, иногда она соответствовала норме. Под эпикардом увеличен слой жировой клетчатки. Полости сердца, особенно левого желудочка, расширены, миокард дряблый, на разрезе глинистого вида, с мелкими рубчиками и прослойками соединительной ткани, иногда встречались небольшие очаги рубцовой ткани. Склеротические процессы отмечались и в эндокарде. В коронарных артериях практически у всех умерших обнаружены плоские фиброзные атеросклеротические бляшки, стенозирующие просветы сосудов на 20–40%. У умерших от инфаркта миокарда в левой коронарной артерии или в ее нисходящей ветви обнаруживали обтурирующие красные тромбы. При микроскопическом исследовании отмечался артериосклероз венечных артерий и их ветвей, а также гиалиноз артериол. В сосудах выявлялась неравномерная атрофия эндотелиальных клеток, в микроциркуляторном русле — стаз и сладжи эритроцитов (рисунок 1 А). У умерших после алкогольного эксцесса и в результате отравления этанолом отмечались слушивание эндотелия микрососудов, фибриноидный некроз их стенок, плазморрагия и периваскулярный отек, иногда — диапедез эритроцитов. По мере увеличения длительности пьянства у больных снижалось количество микрососудов миокарда по сравнению с группой контроля

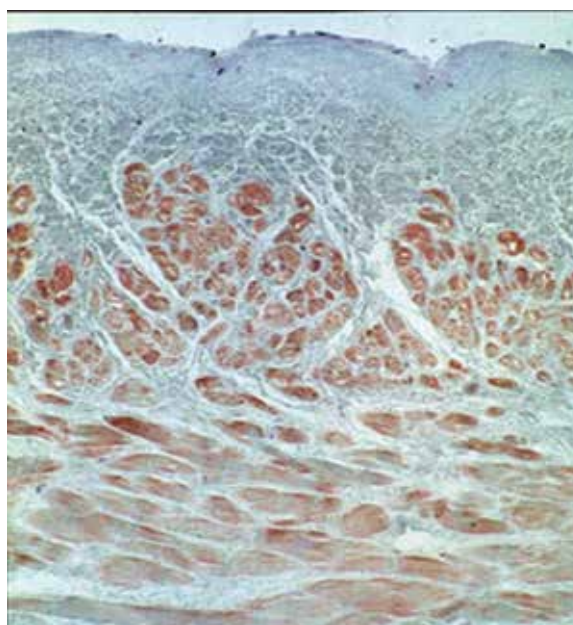
в среднем в 1,9 раз. Характерно чередование атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, жировая дистрофия КМЦ и скопления жировой клетчатки в строме и вокруг сосудов (рисунок 1 Б). Имелись участки пересокращения и фрагментации миофибрилл, нередко с расплавлением дисков Z, а также небольшие очаги их глыбчатого распада с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рисунок 1 В). Митохондрии КМЦ были набухшими, но сохраняли наружные мембраны, их кристы умеренно фрагментированы, матрикс глыбчатого вида (рисунок 1 Г). Доля поврежденных КМЦ составляла $30,9 \pm 0,6\%$, что было достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Склеротические изменения приобретали более распространенный по сравнению с группой контроля характер, определяясь в $20,1 \pm 0,9\%$ стромы. У умерших после алкогольного эксцесса эти показатели повреждения миокарда были еще более высокими.

Исследование крови у больных пьянством показало достоверно более высокую концентрацию в ней ГТТ в 2,7 раза, АСТ — в 2,9 раза и АЛТ — почти в 10 раз по сравнению с контролем, что указывает на повреждение гепатоцитов у этих больных. При этом в 1,1 раза достоверно повышался и СКОЭ. При алкогольном эксцессе все эти цифры были еще выше.

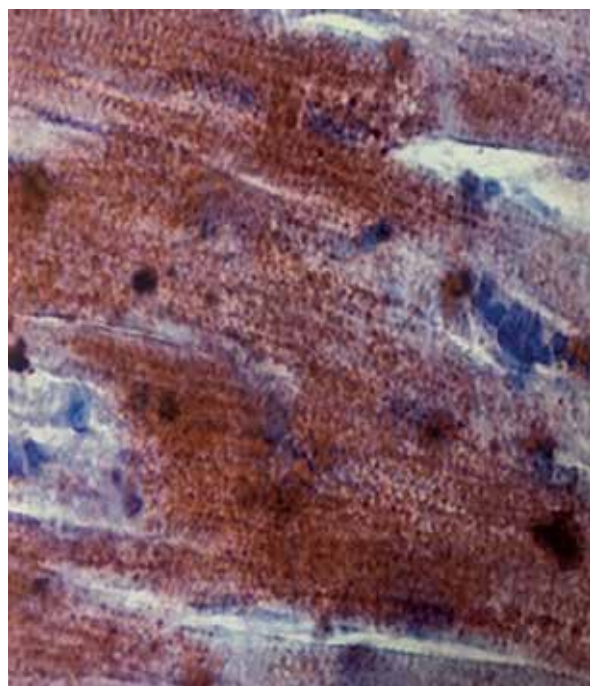
У всех больных алкоголизмом выявлена выраженная АКМП, при этом масса сердца составляла в среднем $450,6 \pm 18,7$ г, достоверно не отличаясь от стадии пьянства. Под эндокардом и вокруг интрамуральных сосудов много жировой ткани. В венечных артериях и в их ветвях плоские атеросклеротические бляшки, стенозирующие просветы сосудов на 35–50%, выражен склероз их стенок и гиалиноз сосудов микроциркуляторного русла. Распространенная, хотя и нерегулярная атрофия эндотелиоцитов, стаз и сладжи эритроцитов в сосудах микроциркуляции (рисунок 2 А). Отмечались плазморрагия и фибриноидный некроз стенок сосудов, периваскулярный отек, нередко диапедезные кровоизлияния, особенно при отравлении этанолом. Количество сосудов снижено. Миокард дряблый, полости сердца растянуты, эндокард утолщен, склерозирован (рисунок 2 Б). Иногда в КМЦ выявляется алкогольный гиалин в виде телец Мэллори. Выражены жировая дистрофия и липофусциноз мышечных клеток (рисунок 2 В). Гипертрофированные КМЦ чередовались с участками атрофии мышечных волокон. Много очагов пересокращения и фрагментации миофибрилл, особенно у умерших в состоянии алкогольного делирия. В случаях скоропостижной смерти от отравления алкоголем наблюдалось исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл в результате расплавления дисков Z, множественные очаги миоцитоллиза с лимфоидноклеточной инфильтрацией (рисунок 2 Г). У всех умерших в КМЦ отмечалось набухание митохондрий,



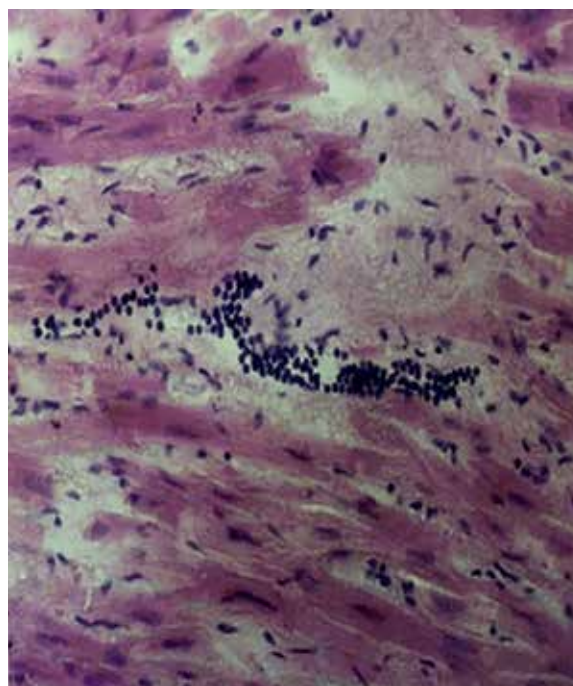
А



Б



В



Г

Рис. 2 (А, Б, В, Г) Изменения сердца в стадии алкоголизма.

А — атрофия эндотелия сосуда миокарда, электронограмма, $\times 21000$; Б — склероз эндокарда и стромы миокарда, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — выраженная жировая дистрофия миокарда, окраска суданом III, $\times 480$; Г — фрагментация миофибрилл и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы миокарда, окраска гематоксилином и эозином, $\times 480$.

выраженная фрагментация их крист, размытые, нечеткие мембраны внутриклеточных структур. Резко снижено количество гранул гликогена в саркоплазме. Доля поврежденных КМЦ составляла $44,8 \pm 1,1\%$ и оказывалась достоверно более высокой по сравнению со стадией пьянства ($p < 0,001$). Диффузный очаговый кардиосклероз выявлялся в $28,1 \pm 0,5\%$ стромы, что было достоверно больше, чем во вторую стадию АБ ($p < 0,001$).

Содержание в крови больных алкоголизмом ГГТ, АСТ и АЛТ, хотя и недостоверно, но отчетливо выше, чем у больных, страдавших пьянством, а СКОЭ значительно и достоверно выше, чем у умерших контрольной группы и группы пьянства. Эти различия были еще больше в крови умерших после алкогольного эксцесса и в результате отравления алкоголем.

Следует отметить, что во всех других внутренних органах и при пьянстве, и при алкоголизме наблю-

дали изменения сосудов, принципиально аналогичные выявленным в сердце — умеренно выраженный атеросклероз аорты, крупных и средних артерий, гиалиноз артериол и капилляров, фибриноидные изменения и плазматическое пропитывание их стенок, периваскулярный склероз. В сосудах микроциркуляции наблюдался сладж-феномен и стаз эритроцитов. Количество сосудов микроциркуляции снижалось по мере прогрессирования ХАИ.

Обсуждение

При изучении АБ необходимо учитывать, что ее патогенез состоит из постоянных алкогольных эксцессов и перерывов между ними. Поэтому морфология АБ складывается из хронических изменений органов и тканей, на которые периодически накладываются остро возникающие повреждения.

При пьянстве органом-мишенью является печень, от уровня базального метаболизма которой в значительной степени зависит прогрессирование патологии внутренних органов и, в определенной степени, длительность стадии пьянства [8]. Патогенез этих повреждений связан с нарушением под влиянием этанола функций ряда систем организма. При каждом эксцессе этанол всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь и поступает в органы и ткани. В печени он трансформируется в ацетальдегид, примерно, 15% его выводится легкими. Однако если количество этанола, и особенно ацетальдегида, превышает базальный метаболизм печени, т.е. возможности ее ферментной системы трансформировать этанол в уксусную кислоту и воду, в кровь, помимо этанола, поступает ацетальдегид, который и вызывает тяжелые повреждения внутренних органов. При этом в крови больных нарастают изменения, которые отражают прогрессирующую патологию печени, в т.ч. регуляцию ею кроветворения [9]. Появляются различные отклонения в белковом, липидном, углеводном составе крови, ведущие к изменению ее реологии [11]. Возрастающая при этом концентрация этанола, и особенно ацетальдегида, в крови способствует развитию фибриноидного некроза стенок микрососудов, плазморрагии и периваскулярному отеку. Возникает парез микрососудов, образование в них стазов и сладжей эритроцитов [12]. Все эти изменения стимулируют нарастание анемии и гипоксии. На определенном этапе ХАИ поражение печени приводит к образованию аномальных белков типа алкогольного гиалина, нарушаются процессы обмена железа и витаминов [11]. Под влиянием ацетальдегида происходит флюидизация мембран клеток и внутриклеточных структур, повышается их проницаемость, разрушаются рецепторы цитомембран, страдают функции ионных каналов и развиваются нарушения электролитного обмена, что способствует изменению ритма сердечных сокращений.

В сердце в связи с гипоксией и флюидизацией мембран субклеточных структур происходит набухание и деструкция митохондрий КМЦ, падение активности окислительно-восстановительных ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования, что постепенно приводит к энергетическому дефициту и снижению функции сердца. Это усиливает гипоксию и способствует нарушению липидного обмена и развитию жировой дистрофии миокарда и других органов. В сердце прогрессирует артериолосклероз и гиалиноз микрососудов, периваскулярный склероз. Нарушения обмена электролитов способствуют очаговому пересокращению и фрагментации миофибрилл, миоцитолиту с расплавлением дисков Z и нарушению, в связи с этим проводимости. При гипоксии повышается проницаемость мембран лизосом, высвобождающиеся при этом гидролазы разрушают структуру КМЦ, часть которых гибнет или атрофируется и замещается соединительной тканью. Развивается мелко-очаговый диффузный кардиосклероз. Утраченная такими КМЦ функция компенсируется за счет гипертрофии сохранившихся мышечных клеток, которые вынуждены усиленно функционировать, а следовательно, ускорено разрушаться.

Острые изменения при повторяющихся алкогольных эксцессах постоянно усугубляют уже имеющееся хроническое повреждение миокарда, при этом прогрессирует АКМП. Становится распространенной атрофия и слушивание эндотелия сосудов и усиливается артериосклероз, замедляются линейная и объемная скорости кровотока [11]. Нарастает хроническая гипоксия, которая приводит к прогрессирующим нарушениям метаболизма и в сочетании с алкогольной интоксикацией обуславливает нарастание жировой и белковой дистрофии сердца и других паренхиматозных органов. Кроме того, хроническая гипоксия является стимулом для активации фибробластов и развития склероза органов.

Те же изменения сосудов миокарда в сочетании с гиперкатехоламинемией, сопровождающей каждый алкогольный эксцесс, могут быть причиной микронекрозов в мышце сердца. При этом происходит образование аритмогенных факторов, которые способствуют развитию фибрилляции желудочков сердца и скоростной смерти [13].

Таким образом, уже при пьянстве в ССС больных развиваются выраженные морфологические изменения, характеризующие АКМП. Эти изменения нарастают из-за повторяющихся алкогольных эксцессов и уже в стадии пьянства способствуют прогрессированию гипоксии, дистрофических и склеротических изменений органов и тканей, в т.ч. печени, легких и головного мозга, патология которых, в свою очередь, усугубляет нарушения метаболизма и функции сердца. Возникает замкнутый круг, который поддерживается постоянными

алкогольными эксцессами. Однако возникшие изменения в большинстве случаев обратимы или хорошо компенсированы, что, в основном, обеспечивает сохранение функций сердца и других органов. Поэтому клинические проявления пьянства, в т.ч. связанные с поражением головного мозга, выражены не ярко.

Пьянство может переходить в 3-ю стадию АБ — алкоголизм. Полагаем, что это происходит тогда, когда изменения в печени приводят к стабильному падению уровня базального метаболизма ниже генетически детерминированного для каждого человека. При этом ацетальдегид поступает в кровь в таком количестве, что скорость его распада не способна обеспечить элиминацию этого чрезвычайно токсичного вещества. В крови ацетальдегид помимо образования в реакции с катехоламинами опиатов, обуславливающих зависимость от алкоголя, соединяется с некоторыми белками крови, образуя токсичные белки, например, десиалотрансферрин и модифицированный гемоглобин [14]. Они вызывают тяжелые изменения клеток, в т.ч. КМЦ и нейронов головного мозга, что способствует прогрессированию энцефалопатии и АКМП. Появляется толерантность к алкоголю, индуцированная влиянием ацетальдегида на синаптические структуры головного мозга. Ацетальдегид нарушает также метаболизм глюкозы, в связи с чем угнетается энергетический обмен в органах [15].

Важно, что при алкоголизме в печени резко возрастает количество телец Мэллори. Содержащийся в них алкогольный гиалин является аутоантигеном, против него развивается аутоиммунная воспалительная реакция, которую невозможно остановить [16]. Алкогольный гиалин также обладает выраженным лейкотаксисом и является стимулятором фибробластов. Все это приводит к прогрессированию хронического алкогольного гепатита, склерозу и циррозу печени.

В миокарде прогрессирует АКМП. Нарастают артериосклероз и артериолосклероз. При этом у большинства больных атеросклероз коронарных артерий выражен относительно умеренно. Вследствие мембранотоксического действия ацетальдегида в миокарде нарастает гетерогенность. Из-за гибели митохондрий и снижения образования энергии функция все большей части мышечных волокон продолжает снижаться, и они атрофируются, что усиливает склеротические процессы. Соответственно, другая часть миофибрилл гипертрофируется, в КМЦ выражена жировая дистрофия. Высвобождающиеся из нервных терминалей под воздействием ацетальдегида катехоламины приводят к появлению контрактур мышечных волокон. Из-за расхождения мембран вставочных дисков нарушается распространение возбуждения по миокарду. Кроме того, алкогольная нейропатия центрального генеза ухуд-

шает регуляцию функции проводящей системы сердца, что усугубляет нарушения проводимости и ритма сердечных сокращений. В клеточных мембранах нарастает содержание холестерина и снижается концентрация фосфолипидов, увеличивается холестеринowo-фосфолипидный индекс, в результате чего повышается ригидность мембран клеток и внутриклеточных структур. Нарушаются их свойства, что изменяет функции клеток, в т.ч. эритроцитов. У 82-96% людей, злоупотребляющих алкоголем, увеличивается скорость оседания эритроцитов, и нарастает ригидность их мембран, что затрудняет прохождение эритроцитов через капилляры и снижает их функции [11, 14]. При повторяющихся алкогольных эксцессах под влиянием этанола изменяется электромагнитный фон плазмы крови, а также меняется электрический заряд мембран эритроцитов и эндотелиоцитов, в результате чего эритроциты притягиваются к эндотелию сосудов. Из-за склерозирования артериального русла падает тонус внутриорганых артерий и артериального давления в них, замедляется скорость кровотока, снижается количество крови, поступающей в микроциркуляторное русло, увеличивается количество стазов и сладжей эритроцитов, прогрессирует гипоксия. Формируется распространенная микро- и макроангиопатия. Этому способствует повышение концентрации пролина, участвующего в синтезе коллагена [8]. По мере истощения регенераторных возможностей уменьшается количество капилляров и венул, прогрессируют хроническая гипоксия и связанные с этим нарушения метаболизма, нарастают дистрофические изменения, ожирение сердца, иногда в миокарде обнаруживаются скопления алкогольного гиалина и появляется лимфо-макрофагальная и эозинофильная инфильтрация стромы. В сердце усиливаются склеротические процессы, нарастает электрическая нестабильность миокарда, что может быть причиной сердечной недостаточности или внезапной смерти.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют объективно подтвердить необходимость выделения АБ как самостоятельной нозологической единицы со стадийным патогенезом, что имеет принципиальное значение для борьбы с ХАИ. Проведенное исследование показывает, что не только алкоголизм, но и пьянство (“доклиническая стадия” АБ) имеет характерную и выраженную морфологию. При пьянстве развиваются тяжелые, но обратимые или компенсированные изменения, т.к. сохраняются компенсаторные и приспособительные возможности организма больных, у которых еще нет зависимости от алкоголя. Поэтому при соответствующем лечении, направленном на поддержание базального метаболизма печени и нормализацию

функции сердца, эта стадия ХАИ излечима. Однако терапией пьянства должны в первую очередь заниматься терапевты. Тем более что, если в патогенезе заболевания ведущую роль играет нарастающая патология печени, наиболее частой причиной смерти больных является поражение сердца. В настоящее время этой стадией ХАИ целенаправленно не занимается никто.

В стадии алкоголизма и нарастающей зависимости от алкоголя тяжелые и неуклонно прогрессирующие морфологические изменения в сердце, как и в других органах, становятся необратимыми. Этому способствует появление в результате алкогольной интоксикации алкогольного гиалина в печени и в других органах, в т. ч. в сердце. С появлением этого аутоантигена развивается аутоиммунная

воспалительная реакция, которая необратима. Поэтому алкоголизм неизлечим, и этой стадией АБ целесообразнее заниматься наркологами, проводящим паллиативное лечение таких больных, направленное в основном на попытки изменения их сознания и отношения к алкоголю.

Общий вывод, вытекающий из представленного исследования, заключается в том, что стадия пьянства АБ требует к себе наибольшего внимания, прежде всего со стороны терапевтов, и только лечение пьянства как обратимой стадии АБ является наиболее эффективной профилактикой алкоголизма.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Russian statistical yearbook 2018. Statistical digest M.: Rosstat, 2018. p. 697. (In Russ.) Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник М.: Росстат, 2018 р. 697. ISBN 978-5-89476-456-6.
2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151-210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
3. Karriker-Jaffe KJ, Witbrodt J, Subbaraman MS, et al. What Happens After Treatment? Long-Term Effects of Continued Substance Use, Psychiatric Problems and Help-Seeking on Social Status of Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol Alcohol*. 2018;53(4):394-402. doi:10.1093/alcac/agy025.
4. Hüss M. Chronische Alkoholskrankheit oder Alcoholismus chronicus: ein Beitrag zur Kenntniss der Vergiftungs-Krankheiten, nach eigener und anderer Erfahrung von Magnus Huss; aus dem Schwedischen übers. mit Aenderungen und Zusätzen des Verfassers von Gerhard van dem Busch. Stockholm: C.E. Fritze, 1852. p. 574.
5. Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019;393(10190):2493-502. doi:10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
6. Nemtsov AV, Terekhin AT. Scale and diagnostic composition of alcoholic deaths in Russia. *Narcology*. 2007;12:29-36. (In Russ.) Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. *Наркология*. 2007;12:29-36.
7. Paukov VS. Structural and functional conception of alcohol disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2007;Suppl 1:8-11. (In Russ.) Пауков В.С. Структурно-функциональная концепция алкогольной болезни. *Журн невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2007;Прил. 1:8-11.
8. Paukov VS, Voronina TM, Kirillov YA, et al. Structural and Functional Fundamentals of Alcoholic Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):7-17. (In Russ.) Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А. и др. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):7-17. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17.
9. Bueverov AO, Bogomolov PO. When an enemy becomes a friend. On the benefits of alcohol consumption. *Medical Council*. 2018;(6):104-12. (In Russ.) Буверов А.О., Богомолов П.О. Враг, способный стать другом. К вопросу о пользе алкоголя. *Медицинский Совет*. 2018;(6):104-12. doi:10.21518/2079-701X-2018-6-104-112.
10. Erokhin IuA, Paukov VS, Kirillov IuA. Causes of the people death from drunkenness and alcoholism. *Arkh Patol*. 2012;74(3):33-6. (In Russ.) Ерохин Ю.А., Пауков В.С., Кириллов Ю.А. Причины смерти больных при пьянстве и алкоголизме. *Арх патол*. 2012;74(3):33-6.
11. Erokhin IuA, Paukov VS. Blood changes in chronic alcohol intoxication *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2001;5:58-62. (In Russ.) Ерохин Ю.А., Пауков В.С. Изменения крови при хронической алкогольной интоксикации. *Российский психиатрический журнал*. 2001;5:58-62.
12. Zavitaeva IB, Belyaeva Nlu, Paukov VS. Role of blood-brain barrier disorders in the pathogenesis of alcoholic heart damage. *Arkh Patol*. 1995;57(6):15-21. (In Russ.) Завитаева И.Б., Беляева Н.Ю., Пауков В.С. Роль нарушений гистогематических барьеров в патогенезе алкогольного повреждения сердца. *Арх патол*. 1995;57(6):15-21.
13. Pigolkin Yul, Kakturskii LV, Shilova MA, et al. Forensic diagnosis of sudden death of young people. M.: Rossiiskaya akademiya nauk, 2018. p. 98. (In Russ.) Пиголкин Ю.И., Кактурский Л.В., Шилова М.А., и др. Судебно-медицинская диагностика внезапной смерти лиц молодого возраста. М.: Российская академия наук, 2018. р. 98. ISBN 978-5-907036-46-8.
14. Moiseev VS, Kiyakbaev GK, Lazarev PV. Cardiomyopathies and myocarditis. M.: Geotar-Media, 2018. p. 532. (In Russ.) Моисеев В.С., Киякбаев Г.К., Лазарев П.В. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-медиа, 2018. р. 532. ISBN 978-5-9704-4477-1.
15. Steiner JL, Lang CH. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;89:125-35. doi:10.1016/j.biocel.2017.06.009.
16. French SW, Masouminia M, Samadzadeh S, et al. Role of Protein Quality Control Failure in Alcoholic Hepatitis Pathogenesis. *Biomolecules*. 2017;7(1):11. doi:10.3390/biom7010011.