



Приглашенная статья

Патологическая анатомия алкогольной болезни

Пауков В.С.¹ • Ерохин Ю.А.²

Проблема злоупотребления алкоголем весьма актуальна для всего мира и носит как медицинский, так и социальный характер. Однако борьба с этим заболеванием малоэффективна в значительной степени потому, что ее решением занимаются в основном только психиатры-наркологи. Они пытаются лечить алкоголизм – заболевание, ставшее итогом длительной хронической алкогольной интоксикации и характеризующееся развитием зависимости от алкоголя. При этом не учитывается длительный период злоупотребления спиртными напитками, характеризующийся влечением к алкоголю, но не сопровождающийся зависимостью от него и называемый пьянством. На основании

изучения результатов аутопсий 1133 трупов больных в возрасте от 18 до 73 лет, умерших дома или в стационарах, авторы предлагают концепцию алкогольной болезни, патогенез которой складывается из 3 стадий: 1-я – стадия эпизодических алкогольных интоксикаций, 2-я – стадия пьянства и 3-я – стадия алкоголизма и его осложнений. В статье показана динамика морфологических изменений в печени, сосудистой системе и других органах. При этом авторы подчеркивают: образование в основном в стадии алкоголизма телец Мэллори, являющихся аутоантигеном, обуславливает включение необратимой аутоиммунной воспалительной реакции, что объясняет чрезвычайно низкую

эффективность лечения алкоголизма. В связи с этим предлагается в динамике алкогольной болезни выделять стадию пьянства, лечением которой должны заниматься терапевты.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, патогенез, морфогенез, тельца Мэллори, пьянство

Для цитирования: Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):84–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-015.

Поступила 29.01.2020; принята к публикации 13.02.2020; опубликована онлайн 10.04.2020

Злоупотребление спиртными напитками – проблема, актуальная для всего мира. Для России это явление приобретает характер национального бедствия, несмотря на эпизодически публикуемые статистические данные о некотором снижении употребления алкогольных напитков. При этом невозможно учесть количество суррогатов и фальсификатов алкоголя, достаточно широко распространенных в нашей стране. Несомненно, что это число увеличивается по мере роста цены на алкоголь в официальной продаже. Кроме того, статистика подсчитывает употребление алкоголя на душу населения, то есть включая детей, женщин и стариков. И тем не менее, употребление алкоголя в России составляет 14,5 л на душу населения [1]. При этом хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) помимо самостоятельного медико-социального значения способствует возникновению, рецидивированию и прогрессированию соматических заболеваний, которыми страдают люди, злоупотребляющие спиртными напитками. Ежегодно смертность

в России от болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем, достигает 700 тыс., а от отравлений его суррогатами в стране погибает около 40 тыс. [2].

Однако злоупотребление алкоголем привлекает внимание врачей только тогда, когда у больных развивается алкоголизм, характеризующийся физической и психической зависимостью от алкоголя и выраженными психическими расстройствами. При этом не учитывается, что за ярким проявлением алкоголизма скрываются долгие годы злоупотребления спиртными напитками, не сопровождающегося зависимостью от алкоголя и выраженной психической симптоматикой и носящего название «пьянство». Многие клиницисты, в первую очередь наркологи, считают, что данный термин описывает лишь бытовое понятие, и поэтому предпочитают называть пьянство доклинической стадией алкоголизма. Пьяниц не считают больными и ими медицина не занимается. Вместе с тем клинический опыт и морфологические исследования не позволяют отождествлять алкоголизм,



которым страдают лишь 10% больных, с ХАИ, которой подвержены 90% людей, злоупотребляющих алкоголем, но не имеющих психических признаков алкоголизма [3, 4]. Следовательно, каждый, страдающий алкоголизмом, прошел период пьянства, но только каждый десятый пьяница стал алкоголиком. Кроме того, излечение от алкоголизма, по мнению многих психиатров, происходит лишь в 3–5%, случаев, и, несмотря на усилия психиатров и наркологов всего мира, вывести проблему из тупика не удастся. Кроме того, даже у «излеченных от алкоголизма» сохраняются тяжелые изменения практически всех внутренних органов, то есть с медицинской точки зрения они остаются глубоко больными людьми. Это происходит потому, что до развития алкоголизма человек проходит долгий период ХАИ, в течение которого развиваются и прогрессируют изменения в органах и системах организма. Многие годы они остаются компенсированными и не имеют ярко выраженной симптоматики. Только когда компенсаторные и приспособительные возможности организма оказываются исчерпанными, появляется психопатологическая симптоматика и клиника алкоголизма. Именно поэтому понятие алкоголизма не отражает широты патогенеза ХАИ и требует иной трактовки недуга, обусловленного многолетним злоупотреблением алкоголем.

Понимание этого привело нас к необходимости разработки новых представлений об алкогольной болезни (АБ) как о страдании, имеющем значительно более длительный и разнообразный патогенез, нежели алкоголизм [5–7]. Вместе с тем, анализируя пато- и морфогенез АБ, 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, то есть способность печени метаболизировать определенное, 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

Пауков Вячеслав Семенович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-911X>
 ✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/1, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 708 37 62.
 E-mail: profpvs@yandex.ru

Ерохин Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение²

структуры организма, в первую очередь на сосуды микроциркуляторного русла, а также на клетки всех органов и мембраны внутриклеточных структур [8, 9]. При злоупотреблении алкоголем базальный метаболизм печени оказывается превышенным, и в кровь поступает ацетальдегид, вызывающий изменения в органах и тканях и определяющий развитие АБ.

Целью нашего исследования было изучение морфологических изменений внутренних органов в стадиях пьянства и алкоголизма и описание морфогенеза АБ. При этом мы учитывали результаты наших экспериментов по изучению начальных процессов, возникающих в органах при алкогольной интоксикации и характеризующих 1-ю стадию АБ – стадию эпизодических алкогольных интоксикаций [10].

Материал и методы

Проведенные исследования основаны на результатах аутопсий 1133 трупов больных (960 мужчин и 173 женщин) в возрасте от 18 до 73 лет, умерших дома или в стационарах. В соответствии с анамнезом, течением заболевания, клиническим и патологоанатомическим диагнозом выделены 3 основные группы наблюдений.

Первую группу наблюдений (контрольную) составили 125 трупов больных (105 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 25 до 73 лет, при жизни страдавших хронической ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, атеросклерозом сосудов головного мозга, хроническим пиелонефритом. Их медицинская документация и беседа с родственниками, а также использованные нами лабораторные методы диагностики ХАИ исключили злоупотребление алкоголем при жизни.

Вторую группу наблюдений составили 787 (78,1%) умерших в возрасте от 18 до 72 лет, страдавших пьянством. Больные при жизни не лечились 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 том числе суррогатами алкоголя. Их толерантность к спиртным напиткам составила от 0,6 до 5 л спиртных напитков в течение недели на протяжении 5–30 лет. Так как патогенез пьянства складывается из периодически повторяющихся алкогольных эксцессов вплоть до острого отравления этанолом, в этой группе были выделены 3 подгруппы:

- *2а подгруппу* составил 451 умерший (373 мужчины и 78 женщин) в возрасте от 20 до 72 лет, страдавший пьянством. Смерть больных

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГУЗ «Новомосковская городская клиническая больница»; 301650, Тульская область, г. Новомосковск, ул. Калинина, 39, Российская Федерация



наступила через 5 часов – 40 суток после госпитализации в терапевтический стационар: в 206 (45,6%) случаях от заболеваний органов дыхания; в 148 (32,8%) наблюдениях – от болезней сердечно-сосудистой системы; 41 (9,15%) больной скончался от болезней печени; в 38 (8,4%) случаях смерть наступила от сосудистых заболеваний головного мозга; в 12 (2,7%) – от болезней желудочно-кишечного тракта; в 6 (1,3%) – от болезней почек. Алкоголь в крови всех этих больных при поступлении в стационар обнаружен не был;

- *2б подгруппу* составили 236 умерших (211 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 лет до 71 года, госпитализированных в терапевтический стационар в состоянии алкогольного опьянения, содержание алкоголя в их крови варьировало от 1,5 до 2,5‰. Смерть больных наступила в период от 4 часов до 12 суток с момента госпитализации. При этом 88 (37,3%) больных умерли от обострения хронического панкреатита в виде геморрагического панкреонекроза; 74 (31,3%) – от болезней сердечно-сосудистой системы; 71 (30,1%) – от сосудистых заболеваний головного мозга; 3 (1,3%) – от болезней печени;
- *2в подгруппу* составили 100 умерших (84 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 21 года до 70 лет, смерть которых наступила вне стационара от отравления этанолом на фоне пьянства. Содержание алкоголя в крови посмертно было 5,5–7‰.

Третья группа наблюдений состояла из 221 (21,9%) умершего (187 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 21 года до 73 лет, страдавшего алкоголизмом и его осложнениями. Они неоднократно лечились в наркологическом диспансере. Длительность злоупотребления алкоголем составляла 7–28 лет. В последние 5–7 лет у них сформировался алкогольный абстинентный синдром. В этой группе также были выделены 3 подгруппы:

- *3а подгруппу* составили 148 умерших (127 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 25 лет до 71 года, по данным наркологического стационара страдавших алкоголизмом II–III стадии. Большинство больных перед смертью лечились в общесоматических больницах, куда они поступали с подозрением на острую пневмонию, менингит, по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, алкогольного цирроза печени. 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 больных наступила через 4 часа – 4 суток после госпитализации. Алкоголь в крови обнаружен не был;

- *3б подгруппа* была представлена 63 умершими (53 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 21 года до 66 лет. Все больные госпитализированы после алкогольного эксцесса, в 44 случаях в состоянии алкогольной комы; в 19 случаях смерть наступила от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Содержание алкоголя при жизни составило 1,5–2,5‰;
- *3в подгруппу* составили 10 умерших (7 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 29 до 59 лет, смерть которых наступила вне стационара от острого отравления этанолом на фоне алкоголизма. Содержание алкоголя в крови у умерших было 5,5–7‰.

Кроме того, учитывая возрастную патологию, а также длительность ХАИ, мы в каждой группе выделили возрастные подгруппы – умерших в возрасте моложе 50 лет; 50 лет и старше.

Аутопсии проводили не позднее 12–24 часов после смерти. Изучали головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, поджелудочную железу, надпочечники, половые железы. Срезы из вырезанных кусочков этих органов окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, орсеином, азокармином по Гайденгайму. Срезы головного мозга дополнительно окрашивали резильным фиолетовым по Нислю. Препараты сердца и печени для выявления жира окрашивали суданом III. Для выявления повреждения мышечных волокон миокарда использовали окраску по Ли гематоксилином – основным фуксилином – пикриновой кислотой (ГОФПК). В препаратах легких для выявления железа ставили реакцию Перлса. Кроме того, в препаратах легких, сердца, печени, поджелудочной железе, половых железах, надпочечниках выявляли нейтральные гликопротеиды путем постановки PAS-реакции с амилазным контролем и кислые гликозаминогликаны путем окраски толуидиновым синим при разных значениях pH. В качестве контрольных тестов применяли мягкое и жесткое метилирование, метилирование-омыление, обработку тестикулярной гиалонидазой. Для посмертной объективной диагностики ХАИ проводили определение в крови концентрации ферментов печени, патогномоничных для ХАИ [8]: γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ). На



микропрепаратах проводили морфометрическое исследование площади различных компонентов тканей органов «точечным» методом при помощи сетки Автандилова. Полученные данные обрабатывали на компьютере с применением пакета Mathcad Professional. Статистическую значимость определяли по вычислению коэффициента достоверности Стьюдента.

Результаты

При пьянстве органом-мишенью становится печень, от уровня базального метаболизма которой в значительной степени зависит прогрессирование патологии во внутренних органах (и в определенной степени – от длительности стадии пьянства). Исследование печени у 517 (65,7%) умерших выявило жировой гепатоз в виде крупнокапельного ожирения с наличием жировых кист (рис. 1А). В 204 (25,9%) случаях отмечен перивенулярный и перипортальный склероз. Хронический алкогольный гепатит (ХАГ) и алкогольный цирроз печени наблюдались редко (у 22 умерших, то есть в 2,8%), в основном при длительном пьянстве. Почти всегда при этом определялись мостовидные некрозы гепатоцитов. В 0,8% случаев наблюдались расположенные внутриклеточно тельца Мэллори, вокруг которых отмечалось скопление полиморфноядерных лейкоцитов. В склерозированной строме определялся гистио-лимфоцитарный инфильтрат, который не выходил за ее пределы (рис. 1Б). У 44 больных (в 5,6% наблюдений) обнаружен алкогольный цирроз печени.

При пьянстве выявлена начинающаяся или умеренно выраженная алкогольная кардиомиопатия. Сердце было увеличено в размерах, масса его составляла в среднем 450 г. Под эпикардом повышенное отложение жировой ткани, верхушка часто закруглена. Миокард дряблый, иногда глинистого вида, с немногочисленными белесоватыми рубцами, полости сердца умеренно расширены. Стенки венечных артерий в большинстве случаев тонкие или с плоскими бляшками, стенозирующими просветы сосудов у более молодых больных на 30–40%. У умерших старшего и пожилого возраста в венечных артериях определялся стенозирующий атеросклероз в стадии атерокальциноза с сужением их просветов более чем на 50%, при этом в сосудах нередко были красные свертки крови, иногда – обтурирующие тромбы. У 9 больных обнаружен трансмуральный инфаркт миокарда. Склеротические процессы выражены также в эндокарде. Гипертрофированные мышечные волокна чередуются с атрофичными, в кардиомиоцитах выраженная жировая дистрофия, очаговая

фуксинофилия. Отмечается фрагментация миофибрилл. В строме диффузный, мелкоочаговый, а также периваскулярный кардиосклероз (рис. 1В). При обострении алкогольной кардиомиопатии после алкогольного эксцесса в стенках венечных артерий определялся фибриноидный некроз, спущивание эндотелия, плазморрагия, периваскулярный отек. Капилляры миокарда паретически расширены, полнокровны. Морфометрический анализ показал, что при сравнении с контрольной группой количество кардиомиоцитов в состоянии жировой дистрофии увеличивалось в 5,4, фуксинофилии – в 5,2, склероза – в 2,8 раза.

Поражение легких при пьянстве представлено в большинстве случаев хроническим бронхитом, обычно гнойным, перибронхиальным и периваскулярным склерозом, микроателектазами и очагами перифокальной эмфиземы. В 3,7% случаев имела место очагово-сливная пневмония. В 10,5% наблюдений пневмония была крупозной. В 11,9% случаев у больных наблюдался фибрино-кавернозный туберкулез с развитием пневмосклероза и хронической легочно-сердечной недостаточности. При морфометрическом анализе при пьянстве по сравнению с контролем в 3,2 раза увеличивалось количество микроателектазов, в 4,4 раза – площадь, занятая эмфиземой, более чем в 3,2 раза увеличилась площадь соединительной ткани.

При вскрытии головного мозга отмечалось умеренное сглаживание извилин и некоторое расширение борозд, особенно в лобных и височных долях. В большинстве случаев сосуды основания мозга тонкостенные, просветы их спавшиеся. В 10% случаев обнаружены внутримозговые кровоизлияния на фоне стабильной артериальной гипертензии. Нередко у умерших после алкогольного эксцесса наблюдался фибриноидный некроз стенок сосудов, выраженный периваскулярный отек, периваскулярные диапедезные кровоизлияния. У 3,8% умерших пожилого возраста выявлены инфаркты мозга. В этих случаях в артериях основания мозга обнаружены атеросклеротические бляшки, суживающие просветы их на 50–60%. Мягкая мозговая оболочка умеренно утолщена за счет склероза, сосуды ее были неравномерно полноправные, стенки их склерозированы. У всех умерших наблюдались участки некоторого обеднения коры и подкорки клеточными элементами. В лобной и височной коре, в подкорковых ядрах, гипоталамусе определялись темные и темные сморщенные нейроны, а также «клетки-тени» (рис. 1Г). При морфометрическом анализе в лобной коре достоверно в 2,3 раза выше, чем

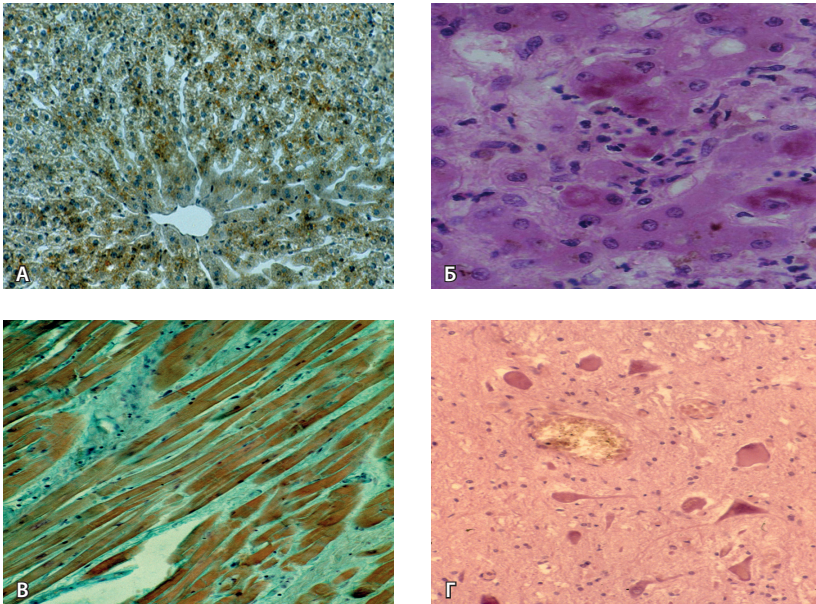


Рис. 1. Морфология алкогольной болезни в стадию пьянства. **А** – выраженная жировая дистрофия печени; окраска суданом III, $\times 250$. **Б** – тельца Мэллори в гепатоцитах и очаговая воспалительная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. **В** – дистрофические изменения миофибрилл и склероз стромы миокарда; окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 250$. **Г** – нейроны, лишённые ядер («темные нейроны»), стаз крови в капилляре; окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$

в контроле, увеличилось количество темных нейронов, в 5 раз – темных сморщенных нейронов и более чем в 15 раз – «клеток-теней».

В поджелудочной железе обычно определялись явления хронического панкреатита. Железа была уплотнена, иногда значительно, масса ее в среднем составляла 82 г. При гистологическом исследовании во всех наблюдениях выявлен мелкоочаговый, преимущественно перидуктальный и перилобулярный склероз, часто с белковыми преципитатами в расширенных протоках. После алкогольного эксцесса в 11,2% случаев определялось обострение хронического панкреатита в виде тотального геморрагического панкреонекроза. Морфометрический анализ показал, что площадь поджелудочной железы, занятая фиброзом, по сравнению с контролем увеличивалась в 12,5 раза, однако площадь, занятая эндокринной частью железы, уменьшалась незначительно. Островки Лангерганса были разной величины, многие уменьшены в размерах, иногда значительно. Наблюдалось достоверное снижение их количества. В кровеносных сосудах отмечено явление артериосклероза, количество их также достоверно снижено.

Яички в большинстве наблюдений, в том числе и у мужчин среднего возраста, уменьшены в размерах. Микроскопически определялся фиброз стромы и семенных канальцев. Просвет канальцев

определялся не всегда, что, вероятно, связано с частым отсутствием сперматогенного эпителия. При морфометрическом анализе наблюдалось увеличение по сравнению с контролем фиброза и снижение площади паренхимы, а также количества сосудов. В яичниках, в том числе у молодых женщин, площадь, занятая фиброзом, увеличивалась по сравнению с контролем в среднем почти в 14 раз.

В надпочечниках отмечался артериосклероз и периваскулярный склероз. Площадь склеротических изменений была достоверно в 14,5 раза больше, чем в контроле. Почки в большинстве случаев макроскопически были не изменены, только у 6 больных, при жизни страдавших гипертонической болезнью, они были уменьшены в размерах, мелкозернистые; еще в 6 случаях имел место хронический пиелонефрит с исходом в сморщивание почек. Вместе с тем у многих больных отмечалась умеренная атрофия клубочков, расширение просветов канальцев, наличие в них гиалиновых цилиндров, явления фиброза стромы. Эпителий канальцев часто в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. Строма, с учетом ее фиброзирования, достоверно занимала площадь в 8 раз больше, чем в контроле, достоверно также уменьшилось количество клубочков.

Исследование крови у больных пьянством показало достоверный рост концентрации в ней ГГТ 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 как результат повреждения мембран эритроцитов. При алкогольном эксцессе все эти цифры были еще выше.

Таким образом, уже при пьянстве наблюдается отчетливая полиорганный патология, и это позволяет рассматривать пьянство как важнейшую стадию АБ.

В стадию алкоголизма и его осложнений резко прогрессирует поражение печени (табл. 1). Жировой гепатоз наблюдался у 100% умерших. При этом он достоверно чаще сопровождался перивенулярным и перипортальным склерозом; в 52,3% наблюдений в печени обнаруживались тельца Мэллори, что сочеталось с резким увеличением количества ХАГ (рис. 2А). Практически у каждого 3-го больного развивался монобулярный алкогольный цирроз печени с фиброзными септами и с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией в ложных дольках при обострении ХАГ.

У всех больных алкоголизмом выявлена выраженная алкогольная кардиомиопатия, при этом масса сердца была такой же, как и у страдавших

**Таблица 1.** Поражение печени при алкогольной болезни, абс. (%)

Заболевание	Алкогольная болезнь	
	пьянство	алкоголизм
Жировой гепатоз	517 (65,7)	221 (100)
Перивенулярный и перипортальный фиброз	204 (25,9)	74 (33,5)
Хронический алкогольный гепатит	22 (2,8)	77 (34,8)
Алкогольный цирроз печени	44 (5,6)	33 (14,9)

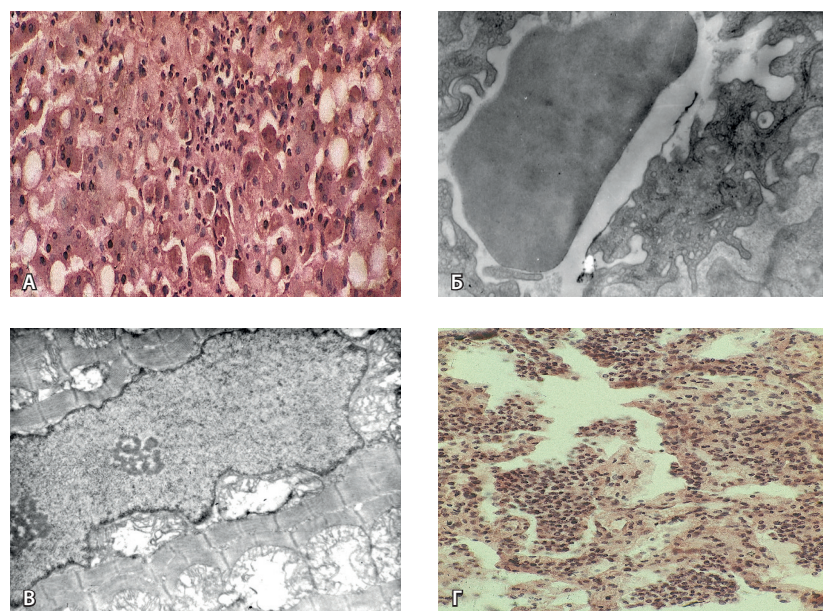


Рис. 2. Морфология алкогольной болезни в стадию алкоголизма. **А** – множественные тельца Мэллори, явления алкогольного гепатита на фоне жирового гепатоза печени; окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$. **Б** – атрофия эндотелия капилляров; электронограмма, $\times 15000$. **В** – кардиомиоцит: набухание митохондрий, фрагментация их крист, отсутствие гранул гликогена в саркоплазме; электронограмма, $\times 21000$. **Г** – абсцедирующая пневмония; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

пьянством, и составляла в среднем 450 г. 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. В сосудах микроциркуляции гиалиноз, распространенная, хотя и нерегулярная атрофия и сдувание эндотелиоцитов, стазы и сладжи эритроцитов (рис. 2Б). Отмечались плазморрагия и фибриноидный некроз стенок сосудов, периваскулярный отек, нередко диапедезные кровоизлияния, особенно при отравлении этанолом. Количество микроциркуляторных сосудов снижено. Миокард дряблый, полости сердца растянуты, эндокард утолщен, склерозирован.

Иногда в кардиомиоцитах выявлялся алкогольный гиалин в виде телец Мэллори, или «палочковидных включений» [11]. Выражены жировая дистрофия и липофусциноз мышечных клеток. Гипертрофированные кардиомиоциты 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 миоцитолитиса с лимфоидноклеточной инфильтрацией. У всех умерших в кардиомиоцитах отмечалось набухание митохондрий, выраженная фрагментация их крист, размытые, нечеткие мембраны внутриклеточных структур (рис. 2В). Резко снижено количество гранул гликогена в саркоплазме. Количество поврежденных кардиомиоцитов почти в 1,5 раза превышало их количество в миокарде у страдавших пьянством и в 6,2 раза увеличивалось по сравнению с миокардом умерших из группы контроля. Во всех наблюдениях был отмечен диффузный очаговый кардиосклероз, площадь которого суммарно составляла $28 \pm 0,5\%$, что достоверно в 1,4 раза больше, чем у страдавших пьянством.

Поражение легких при алкоголизме характеризовалось наличием у больных хронического бронхита, который наблюдался в 100% случаев (табл. 2).

Площадь микротелектазов достоверно в 1,8 раза выше, чем при пьянстве, и в 6 раз выше, чем в контроле. В 1,3 раза по сравнению с пьянством и в 5,6 раза по сравнению с контролем увеличивается площадь, занятая эмфизематозной тканью. В легких также иногда наблюдались «палочковидные включения». На этом фоне часто развивалась абсцедирующая пневмония, от которой погибали больные. Крупозная пневмония иногда осложнялась абсцедированием или гангреной, а также карнификацией (рис. 2Г). Прогрессирует пневмосклероз, увеличиваясь почти в 1,5 раза по сравнению с группой больных, страдающих пьянством, и в 4,8 раза по сравнению с контролем.

При исследовании головного мозга в 90% наблюдений полости желудочков были несколько расширены. При гистологическом исследовании мягкая мозговая оболочка склерозирована. В коре мозга участки обеднения и опустошения клеточными элементами. При алкогольных эксцессах, а также при алкогольном абстинентном синдроме определялось обострение алкогольной энцефалопатии по типу энцефалопатии Гайе – Вернике вплоть до обширных внутримозговых

**Таблица 2.** Поражение легких при алкогольной болезни, абс. (%)

Заболевание	Алкогольная болезнь	
	пьянство	алкоголизм
Хронический бронхит	704 (89,4)	221 (100)
Бронхопневмония	29 (3,7)	41 (18,5)
Крупозная пневмония	83 (10,5)	39 (17,6)
Туберкулез легких	94 (11,9)	15 (6,8)

кровоизлияний с прорывом крови в желудочную систему, чего не наблюдалось при пьянстве. Морфометрический анализ показал, что при алкоголизме по отношению к пьянству достоверно нарастало количество «клеток-теней», темных и темных сморщенных нейронов.

В поджелудочной железе выраженный перилобулярный склероз, резкое уменьшение долек, атрофия ацинарных клеток. При морфометрическом анализе по сравнению с пьянством обнаружено прогрессирующее снижение массы функциональной ткани железы, увеличение площади склероза, уменьшение площади, занятой экзокринной и эндокринной тканью.

Аналогичные изменения происходят в яичках и яичниках. В яичках определялся значительный фиброз стромы и базальной мембраны семенных канальцев. Сперматогенный эпителий в большинстве случаев сохранен, но сперматогенез практически отсутствовал даже в молодом возрасте. Морфометрический анализ подтвердил нарастание фиброза и снижение площади паренхимы яичек при алкоголизме по сравнению с группой страдавших пьянством. Яичники почти у всех женщин, в том числе 35–40 лет, были уменьшены в размерах, плотные. Определялся значительный склероз, прежде всего периваскулярный.

Надпочечники у большинства умерших были источены до 0,3 см, снижалась их масса. Микроскопически зона коркового и мозгового вещества выявлялась не четко, строма расширена. При морфометрическом анализе достоверное нарастание склеротических процессов. У большинства больных в почках отмечался хронический пиелонефрит, который у части больных после алкогольного эксцесса трансформировался в апостематозный нефрит. Более чем у половины больных (66,1%) наблюдался гломерулосклероз и фиброз стромы.

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.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается отчетливое поражение практически всех органов задолго до развития алкоголизма. При этом следует подчеркнуть, что и при пьянстве, и при алкоголизме в организме возникают принципиально одинаковые изменения, так как они обусловлены одной причиной – длительной интоксикацией этанолом и его метаболитами, в первую очередь – ацетальдегидом. Именно поэтому и для пьянства, и для алкоголизма характерны выраженная жировая дистрофия паренхиматозных органов, прежде всего печени и сердца, микроангиопатия в виде повышения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, гиалиноза и нарастающего артериосклероза, нарушения реологии крови, что, несомненно, способствует появлению и прогрессированию гипоксии. Очевидно, что этанол и особенно ацетальдегид, как факторы, повреждающие клеточные мембраны, а также нарастающая гипоксия тканей способствуют развитию склеротических процессов в стенках сосудов и строме органов, особенно в печени, сердце, легких, поджелудочной железе. Характерны также отчетливые и прогрессирующие от пьянства к алкоголизму повреждения мозга в виде углубления алкогольной энцефалопатии, сопровождающейся гибелью нейронов, с чем, очевидно, связана психическая симптоматика больных алкоголизмом.

Прогрессирует и алкогольная кардиомиопатия, в значительной степени обуславливающая внезапную коронарную смерть больных АБ. Важную роль играют заболевания легких в виде хронического бронхита, очагово-сливной бронхопневмонии, крупозной пневмонии и пневмосклероза, чаще выраженных у страдавших алкоголизмом. Достаточно характерным признаком алкоголизма является абсцедирующая пневмония.

Вместе с тем наряду с принципиально стереотипным характером повреждений внутренних органов при АБ в стадии алкоголизма, очевидно, в связи с выраженным падением базального метаболизма печени и нарастанием в крови концентрации ацетальдегида все указанные изменения достигают такой степени, что появляются качественные отличия алкоголизма от пьянства. В силу развития при алкоголизме психической



и физической зависимости от этанола алкогольная интоксикация больных неуклонно прогрессирует. Истощаются компенсаторные и приспособительные возможности организма, нарушаются процессы метаболизма белков, что выражается в появлении алкогольного гиалина в виде телец Мэллори в печени и других органах. В ответ на это развивается необратимая аутоиммунная воспалительная реакция, и патологические процессы в печени, сердце, головном мозге и других органах прогрессируют уже вне зависимости от содержания в них ацетальдегида и этанола. Именно в эту стадию наиболее ярко проявляются аутоантгенные свойства телец Мэллори: возникает Т-клеточный иммунный ответ, нарастает активность Т-супрессоров, увеличивается секреция В-клетками IgA, IgG и IgM, повышается продукция провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-1 β , IL-8 [12, 13]. При этом на 32% чаще, чем при пьянстве, развивается ХАГ, нарастает фиброз печени и почти в 3 раза чаще, чем при пьянстве, развивается алкогольный цирроз печени. Все это снижает эффективность компенсаторных и приспособительных процессов, а также угнетает резистентность организма. На это указывает нередкое прогрессирование туберкулеза у больных алкоголизмом. В связи с нарастающими аутоиммунными процессами излечение от алкоголизма весьма проблематично.

Достаточно характерной особенностью патологии легких при ХАИ, особенно при алкоголизме, служит появление множественных двусторонних ателектазов легочной ткани. Постоянное выведение части алкоголя легкими после алкогольных эксцессов приводит к повреждению пневмоцитов 2-го типа и нарушению ими синтеза сурфактанта, что способствует развитию ателектазов и пневмонии, особенно при снижении функции иммунной системы. По нашим данным, в стадию алкоголизма более чем в 5 раз чаще, чем при пьянстве, развивается очагово-сливная пневмония и почти в 2 раза чаще – крупозная пневмония (см. табл. 2). Кроме того, при алкоголизме крупозная пневмония нередко осложняется абсцедированием, карнификацией и гангреной легких, что, возможно, связано с появлением в них «палочковидных включений», которые могут быть аналогом телец Мэллори.

В целом морфологические изменения у страдавших алкоголизмом выражены значительно больше, чем при пьянстве. Однако ключевым моментом, с нашей точки зрения, является образование при алкоголизме телец Мэллори, имеющих аутоантгенный характер и порождающих ответную необратимую аутоиммунную реакцию. Именно это, наряду с глубиной морфологических

изменений внутренних органов и систем, в подавляющем большинстве случаев делает стадию алкоголизма необратимой.

Таким образом, проведенные исследования и полученные данные позволяют утверждать, что АБ представляет собой 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. При этом патогенез данного заболевания складывается из 3 стадий:

- 1-я стадия – стадия повторных острых алкогольных интоксикаций, наблюдающаяся при эпизодическом употреблении спиртных напитков в относительно умеренных дозах. Возникшие изменения, в основном жировая дистрофия печени, исчезают примерно через сутки. Образование алкогольного гиалина не происходит, нет и признаков гепатита;
- 2-я стадия АБ – пьянство. Оно характеризуется ХАИ, связанной с влечением к спиртным напиткам, но без появления зависимости от алкоголя. В эту стадию нарастают выраженные морфологические изменения во всех органах, особенно в сосудистой системе. Однако компенсаторные возможности организма еще достаточно велики, что позволяет больному АБ в стадии пьянства сохранять работоспособность и относительную психическую адекватность. Однако на определенном этапе ХАИ компенсаторные возможности организма оказываются исчерпанными, в печени и, возможно, в других органах образуются тельца Мэллори, обладающие аутоантгенными свойствами, в ответ на которые появляется аутоиммунная воспалительная реакция и развивается ХАГ. Эти изменения характеризуют переход стадии пьянства в стадию алкоголизма;
- 3-я стадия – стадия алкоголизма и его осложнений. В данном случае структурные изменения органов и тканей в принципе аналогичны тем, что возникают при пьянстве, но выражены значительно интенсивнее, компенсаторные возможности организма снижены, а появление в органах аутоантгенов в виде алкогольного гиалина и развитие в ответ на это аутоиммунной воспалительной реакции делают эти изменения необратимыми и продолжающимися прогрессировать уже вне зависимости от употребления алкоголя.



Заключение

Проведенные исследования, вопреки сложившимся представлениям, позволяют рассматривать ХАИ как АБ, патогенез которой складывается из 3 стадий: стадии эпизодических алкогольных интоксикаций, стадии пьянства и стадии алкоголизма и его осложнений. При этом в стадиях пьянства и алкоголизма в органах развиваются выраженные и принципиально однотипные морфологические изменения. Однако при пьянстве, характеризующемся влечением к алкоголю, но отсутствием зависимости от него, эти изменения компенсируются, и при употреблении алкоголя в пределах базального метаболизма печени могут подвергаться обратному развитию. Именно поэтому пьянство как более ранняя и обратимая стадия АБ излечимо.

Вместе с тем на определенном этапе ХАИ у больных АБ развивается абстиненция к алкоголю, его употребление становится постоянным, базальный метаболизм печени падает ниже индивидуальных критических пределов, растет концентрация в крови ацетальдегида, прогрессируют изменения в органах и ослабевают компенсаторные возможности организма. В печени и, возможно, в других органах появляются тельца Мэллори или аналогичный им алкогольный гиалин, имеющие аутоантгенные свойства, возникает ответная необратимая аутоиммунная воспалительная

реакция. Это качественно меняет течение ХАИ и характеризует переход стадии пьянства в стадию алкоголизма, при которой прогрессируют изменения внутренних органов, в том числе нарастает энцефалопатия и атрофия нейронов головного мозга. Сочетание токсических воздействий этанола и ацетальдегида с аутоиммунными реакциями является основой прогрессирования алкоголизма и объясняет чрезвычайно низкую эффективность лечения этой стадии АБ, несмотря на все усилия медицины и общества.

Полученные результаты позволяют утверждать, что при ХАИ необходимо выделять пьянство как клиническую стадию АБ, предшествующую алкоголизму и требующую интенсивного лечения, главным образом терапевтами, возможно, при помощи психиатров. При соответствующем целенаправленном лечении морфологические изменения, характеризующие стадию пьянства, позволяют рассчитывать на их обратное развитие или компенсацию функций органов и систем. Вместе с тем алкоголизм как практически неизлечимая стадия АБ может оставаться предметом терапии психиатров-наркологов, которые могут добиваться ремиссии заболевания. Однако при этом необходимо привлекать к лечению и терапевтов, так как больные, страдающие алкоголизмом, с медицинской точки зрения являются глубоко больными людьми. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы Ю.А. Ерохина «Патологическая анатомия алкогольной болезни» на базе Сеченовского университета и Новомосковской городской клинической больницы (научный консультант: заслуженный деятель науки

РФ, академик РАЕН, д.м.н., проф. В.С. Пауков). Спонсорской поддержки не имело.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Немцов АВ. Алкоголизм в России: история вопроса, современные тенденции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; Прилож. 1:3–7.
2. Немцов АВ, Терехин АТ. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007;6(12):29–36.
3. Lingford-Hughes AR, Davies SJ, Mclver S, Williams TM, Daghli MR, Nutt DJ. Addiction. Br Med Bull. 2003;65:209–22. doi: 10.1093/bmb/65.1.209.
4. Лисицын ЮП, Сидоров ПИ. Алкоголизм. Медико-социальные аспекты. М.: Медицина; 1990. 528 с.
5. Пауков ВС. Алкогольная болезнь. Архив патологии. 1994;56(1):38–45.
6. Пауков ВС, Беляева НЮ, Воронина ТМ. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Терапевтический архив. 2001;73(2):65–7.
7. Пауков ВС, Ерохин ЮА. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Архив патологии. 2004;66(4):3–9.
8. Тарасова ОИ, Огурцов ПП, Мазурчик НВ, Моисеев ВС. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя. Клиническая фармакология и терапия. 2007;16(1):10–5.
9. Пауков ВС, Кириллов ЮА, Чернов ИА, Штемплевская ЕВ. Современный взгляд на тельца Мэллори. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;8(4):5–12. doi: 10.31088/СЕМ2019.8.4.5-12.
10. Пауков ВС, Угрюмов АИ, Беляева НЮ. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации. Архив патологии. 1991;53(3):3–11.
11. Пауков ВС, Беляева НЮ. Палочковидные включения в сердце и головном мозге при экспериментальной алкоголизации крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1985;100(7):100–3.
12. Peng Y, French BA, Tillman B, Morgan TR, French SW. The inflammasome in alcoholic hepatitis: Its relationship with Mallory-Denk body formation. Exp Mol Pathol. 2014;97(2):305–13. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
13. Shen H, French BA, Liu H, Tillman BC, French SW. Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2014;97(3):338–44. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.004.



References

1. Nemtsov AV. [Alcoholism in Russia: a history and current trends]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2007;Suppl 1:3–7. Russian.
2. Nemtsov AV, Terechin AT. [Dimention and diagnostic structure of alcohol mortality in Russia]. *Narcology*. 2007;6(12):29–36. Russian.
3. Lingford-Hughes AR, Davies SJ, Mclver S, Williams TM, Daglish MR, Nutt DJ. Addiction. *Br Med Bull*. 2003;65:209–22. doi: 10.1093/bmb/65.1.209.
4. Lisitsyn YuP, Sidorov PI. [Alcoholism. Medical and social aspects]. Moscow: Meditsina; 1990. 528 p. Russian.
5. Paukov VS. [Alcoholic disease]. *Arkh Patol*. 1994;56(1):38–45. Russian.
6. Paukov VS, Beliaeva Nlu, Voronina TM. [Alcoholism and alcohol disease]. *Ter Arkh*. 2001;73(2):65–7. Russian.
7. Paukov VS, Erokhin luA. [Pathologic anatomy of hard drinking and alcoholism]. *Arkh Patol*. 2004;66(4):3–9. Russian.
8. Tarasova OI, Ogurtsov PP, Mazurchik NV, Moiseev VS. [State-of-the-art laboratory markers of alcohol use]. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2007;16(1):10–5. Russian.
9. Paukov VS, Kirillov YuA, Chernov IA, Shtemplevskaya EV. [A modern view of Mallory bodies]. *Clinical and Experimental Morphology*. 2019;8(4):5–12. Russian. doi: 10.31088/CEM2019.8.4.5-12.
10. Paukov VS, Ugriumov AI, Beliaeva Nlu. [Inter-organ relationships in alcoholic intoxication]. *Arkh Patol*. 1991;53(3):3–11. Russian.
11. Paukov VS, Beliaeva Nlu. [Rod-shaped inclusions in the heart and brain in the experimental alcoholization of rats]. *Biull Eksp Biol Med*. 1985;100(7):100–3. Russian.
12. Peng Y, French BA, Tillman B, Morgan TR, French SW. The inflammasome in alcoholic hepatitis: Its relationship with Mallory-Denk body formation. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(2):305–13. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
13. Shen H, French BA, Liu H, Tillman BC, French SW. Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):338–44. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.004.

The pathological anatomy of alcoholic disease

V.S. Paukov¹ • Yu.A. Erokhin²

The problem of alcohol abuse is high on the agenda for the whole world both medically and socially. However, the fight against this disease is less than effective, mostly due to the fact that its solution has been left to psychiatrists and experts in narcology. They are making attempts to treat alcoholism, a disease which results from long-term, chronic alcohol intoxication and alcohol dependence. What is missed here is a long period of excessive use of hard drinks characterized by alcohol cravings with no alcohol dependence; this period is called “excessive alcohol consumption”. Based on the results of 1113 autopsies of patients aged 18 to 73 years who died at home or in a hospital, the authors propose the concept of the alcohol disease, whose pathogenesis consists of 3 stages: stage 1, episodic alcohol intoxication, stage 2, excessive alcohol drinking, and stage 3, alcoholism and its complications. The article describes the changes over time

that can be found in the liver, vessels and other organs. The authors emphasize that the formation of Mallory bodies (auto-antigens), mainly in the stage of alcoholism, triggers an irreversible autoimmune inflammatory reaction explaining an extremely poor effect of alcoholism treatment. In this regard, excessive alcohol drinking is being suggested as a separate stage, which should be treated by internists.

Key words: alcoholic disease, pathogenesis, morphogenesis, Mallory bodies, binge drinking

For citation: Paukov VS, Erokhin YuA. The pathological anatomy of alcoholic disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):84–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-015.

Received 29 January 2020; accepted 13 February 2020; published online 10 April 2020

Funding

The study has been performed as a part of the thesis by Yu.A. Erokhin “The pathological anatomy of the alcoholic disease” (research advisor, Prof. V.S. Paukov, MD, PhD) performed in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, and Novomoskovsk City Clinical Hospital. No sponsorship has been granted.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Vyacheslav S. Paukov – MD, PhD, Professor, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-911X>

✉ 8/1 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 708 37 62.
✉ E-mail: profpvs@yandex.ru

Yuriy A. Erokhin – MD, PhD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Novomoskovsk City Clinical Hospital; 39 Kalinina ul., Novomoskovsk, Tul'skaya oblast', Russian Federation