

Алкогольная кардиомиопатия

Акад. Ивашкин В.Т., проф. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И.

Абстракт

Актуальность данной работы обуславливается критически высокой распространённостью в России алкогольной болезни и заболеваний сердца, которые нередко сопутствуют друг другу и имеют чёткую причинно-следственную связь. В работе рассмотрены вопросы морфологии, патофизиологии, клиники и перспектив лечения алкогольной кардиомиопатии. Приведены результаты исследования, посвящённого особенностям клинического течения алкогольной и идиопатической дилатационной кардиомиопатий.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время, в связи с широчайшей распространённостью алкоголизма и болезней сердца в России, проблема своевременной диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с чрезмерным приёмом спиртных напитков, стоит особо остро. Значение алкогольной кардиомиопатии как самостоятельного заболевания, известного более 150 лет, длительное время неоправданно затушёвывалось гипотезами о роли авитаминоза В1 и высоком содержании в алкоголе мышьяка и кобальта.

Не смотря на то, что алкогольная кардиомиопатия (АКМП) чётко описана и с 1996 г. рассматривается ВОЗ в рамках дилатационной кардиомиопатии, а согласно МКБ выделена в отдельную нозологическую форму (I42.6), существуют определённые трудности в практической постановке данного диагноза. Вразумительные схемы лечения АКМП, на сегодняшний день, не разработаны. Целью данного обзора является попытка рассмотреть с клинической точки зрения сущность феномена развития кардиомиопатии на фоне злоупотребления алкоголем.

МЕСТО АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В НОЗОЛОГИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ

МИОКАРДА. Кардиомиопатии (от греч. *kardia* – сердце, *mys, myos* – мышца и *pathos* – страдание, болезнь) – группа болезней сердца, общим для которых является избирательное поражение миокарда. Этот термин был предложен W. Bridgen в 1957 г, а алкогольное поражение сердца впервые было описано ещё в XIX веке у мюнхенцев, выпивавших в год порядка 430 литров пива.

В настоящее время экспертами ВОЗ принята следующая классификация кардиомиопатий (1995): 1. Дилатационные; 2. Гипертрофические; 3. Рестриктивные; 4. Аритмогенный правый желудочек; и 5. Неклассифицируемые. Последний пункт включает в себя специфические кардиомиопатии (ишемическая, гипертоническая, др.).

АКМП – приводящая к систолической дисфункции дилатация полостей сердца, развившаяся в связи с избыточным приёмом алкоголя. Согласно данной классификации, АКМП относится ко вторичным токсическим дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП). Отметим, что по оценкам разных авторов, в 2 – 36 % дилатационная кардиомиопатия ДКМП имеет алкогольную этиологию, в этом случае её следует рассматривать в рамках АКМП.

Заметим, что многие отечественные авторы не согласны с имеющимся положением вещей. Палеев и соавт. предлагают рассматривать алкогольное поражение сердца как одну из разновидностей дистрофии миокарда в рамках учения Г.Ф. Ланга. Тем не менее, в данной работе мы будем придерживаться традиционного понимания алкогольной кардиомиопатии, освещённого выше.

МОРФОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. Клинические и гистологические признаки алкогольной и идиопатической дилатационной кардиомиопатий во многом схожи, но установление клинического диагноза «АКМП» имеет большое практическое значение, поскольку это одно из немногих *потенциально* обратимых состояний, ассоциированных с сердечной

недостаточностью (СН), при котором полный отказ от алкоголя обычно приводит к значительному улучшению насосной функции левого желудочка (ЛЖ).

При АКМП макроскопически отмечается расширение всех полостей сердца при *минимальной* неравномерной гипертрофии миокарда. По мере усугубления СН дилатация прогрессирует. На секции обращает на себя внимание обычно массивное субэпикардальное скопление жировой клетчатки, ввиду жировой дистрофии миокард может приобретать желтоватый оттенок. Важно отметить, что коронарные артерии при АКМП, как правило, остаются интактными или имеют довольно умеренные атеросклеротические поражения.

Гистологически АКМП характеризуется, прежде всего, вакуолизацией и мелкокапельной жировой дистрофией саркоплазмы большинства кардиомиоцитов. Также определяется внеклеточное ожирение в строме миокарда, и вокруг интрамуральных сосудов. В одном поле может наблюдаться сочетание гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов. Содержание липофусцина повышено, зерна пигмента распространяются от полюсов по всей саркоплазме. В миокарде могут встречаться небольшие круглоклеточные скопления, формирующиеся как реакция на повреждение. Миофибриллы беспорядочно расположены в этих кардиомиоцитах. Эксперты ВОЗ отмечают в качестве дополнительных признаков АКМП также причудливую форму ядер кардиомиоцитов, вокруг которых появляется прозрачная перинуклеарная зона, резкую дилатацию полнокровных сосудов, увеличение пространства между кардиомиоцитами и капиллярами. Нередко наблюдаются утолщение отдельных участков эндокарда по типу фиброэластоза, выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз всего миокарда. При ДКМП соединительная ткань локализуется преимущественно во внутренней трети миокарда. Некоторые авторы обнаруживают очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию миокарда с примесью плазматических клеток и эозинофилов, а также признаки аллергического поражения сосудов.

При электронной микроскопии наблюдаются нарушение ориентации и лизис миофибрилл, гиперплазия аппарата Гольджи, кистозное расширение саркоплазматического ретикулума и Т-системы, появление крупных вакуолей, содержащих гликоген и остатки разрушенных органелл, признаки некроза отдельных кардиомиоцитов.

Впечатляет реорганизация митохондрий – органелл-мишеней этанола. На ранних стадиях происходит пространственная реорганизация митохондриального ретикулума: межмитохондриальные контакты исчезают, и митохондрии образуют отдельные кластеры, равномерно распределенные по миоцитам. На поздних стадиях происходят необратимые деструктивные изменения ультраструктуры митохондрий. Появляются гигантские и разделенные мембраной митохондрии. Внутри митохондрий появляется множество липофусциновых гранул – предшественников саркоплазматических липофусциновых гранул. При прогрессировании данного заболевания формируются межмитохондриальные контакты, образованные соединением не только наружных, но и внутренних мембран соседних митохондрий. В целом, популяции митохондрий в кардиомиоцитах присуща гетерогенность. (Сударникова Ю.В., 2000).

При гистохимических исследованиях отмечается скопление нейтральных липидов в мышечных волокнах; содержание дегидрогеназ и оксидаз уменьшено. Специфическое на ацетальдегид токсикологическое исследование субэпикардальной жировой ткани, мозга и коры надпочечников, может оказаться полезным при невозможности сбора анамнеза. Если в жировой ткани содержание ацетальдегида превышает 5 мг/кг, факт хронического потребления растворов этилового спирта можно считать доказанным.

Характерные изменения можно обнаружить и в других органах, например в надпочечниках, где при АКМП увеличивается содержание катехоламинсодержащих структур, что, по-видимому, вызвано увеличением биосинтеза гормонов в железе и задержкой их выделения в кровяное русло. При ДКМП, напротив, отмечается количественное уменьшение катехоламинсодержащих в медулле, что, вероятно, обусловлено, с одной стороны, ослаблением синтетической активности хромоаффиноцитов, с другой – повышенным выбросом гормонов в кровь.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. Структура неразрывно связана с функцией. Каким же образом формируются описанные изменения, клиническим

выражением которых являются дисфункция желудочков сердца и снижение сократимости миокарда?

Главным этиологическим фактором развития алкогольной кардиомиопатии является хронический избыточный приём алкоголя. По оценкам разных авторов, истинная АКМП обычно развивается при потреблении алкоголя в количестве, эквивалентном ≈ 100 мл чистого этанола, ежедневно в течение 10–20 лет. Неискушённому эти цифры могут показаться внушительными, и здесь необходимо вспомнить о том, что среднее потребление алкоголя в России на душу населения колеблется около отметки 15 л, что соответствует 40 мл чистого этанола в день. 82% взрослого мужского населения России являются потребителями спиртного, а каждый пятый из этого множества злостно злоупотребляет алкоголем.

Возможные механизмы токсического действия алкоголя на кардиомиоциты. Краеугольным камнем диалектики алкоголизма является бифазное, кардиопротективно/кардиотоксическое действие алкоголя. Эффекты алкоголя представляются дозозависимыми: рост вероятности развития ИБС отмечают как при полном воздержании от алкоголя, так и при злоупотреблении им. Рассмотрение кардиопротективного действия алкоголя, нивелирующегося при развитии *алкогольной кардиомиопатии*, выходит за рамки данной работы.

Очертим круг возможных механизмов кардиомиопатогенного действия этанола. Наиболее важными из них представляются следующие: 1. Влияние на метаболизм и энергообеспечение клетки; 2. Прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка; 3. Срыв сопряжения между возбуждением и сокращением; 4. Свободнорадикальное повреждение; 5. Нарушение липидного обмена; 6. Дисбаланс катехоламинов и других гормонов; 7. Ионный дисбаланс; 8. Воздействие на цитоскелет; 9. Активация провирусов; 10. Изменение процессов возбуждения и проведения в сердечной мышце; 11. Токсическое действие спиртных напитков, обусловленное примесями металлов (например, кобальта).

1. Влияние алкоголя на метаболизм и энергообеспечение кардиомиоцитов. Драматическая картина жировой дистрофии миокарда имеет корни, глубоко уходящие в метаболизм. При высоких дозах алкоголя отношение НАДН + Н⁺/НАД⁺ увеличивается. В это время ацетальдегид, концентрация которого неуклонно растёт, ингибирует НАДН-дегидрогеназу митохондриальной цепи переноса электронов (ЦПЭ). В результате снижается окисление интермедиатов цикла Кребса. Результатом чего является ингибирование трех биохимических путей в печени (ЦПЭ, цикл Кребса, глюконеогенез) и двух – в сердце (ЦПЭ, цикл Кребса). Следствия из этого следующие: 1. Часть «алкогольного» ацетил-SКоА не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза липидов (в печени). В миокарде же сходным образом ингибируется окисление липидов, что и приводит к жировой дистрофии; 2. Восстановленные интермедиаты начинают окисляться не на первом комплексе ЦПЭ в митохондриях (НАДН-дегидрогеназа ингибирована), а на втором, НАД-независимом, коим является сукцинатдегидрогеназа. Окисление глюкозы и гликогенолиз также ингибируются, морфологическим эквивалентом чего являются значительные скопления гликогена внутри вакуолей кардиомиоцитов.

2. Прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка в кардиомиоцитах. В настоящее время в этой ипостаси ведущая роль отдаётся не самому этанолу, а его чрезвычайно реакционному метаболиту – ацетальдегиду. Основным механизмом повреждающего действия ацетальдегида заключается в связывании его с каталитическими центрами ферментов и нарушении метаболизма клетки.

Показано, что этанол ингибирует синтез белка в кардиомиоцитах только в летальных концентрациях, в то время как даже низкие концентрации ацетальдегида (сопоставимые с таковыми у больных АКМП) значимо угнетают его. Кроме того, ацетальдегид опосредованно оказывает положительный хроноинотропный эффект на кардиомиоциты. Он, по всей видимости, достигается за счёт повышения высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон.

Как уже отмечалось, при АКМП в надпочечниках накапливаются избыточные количества катехоламинов. Таким образом, характерная для АКМП дисфункция миокарда развивается при двойном дисбалансе катехоламинов: нейромедиаторов в синаптической щели (норадреналин) и

гормонов в крови, омывающей миокард (адреналин).

Интересно, что назначение в эксперименте пропранолола с целью нивелирования излишнего влияния катехоламинов, как и предполагалось, сводит на нет положительные инотропный и хронотропный эффекты ацетальдегида, но *не влияет на снижение синтеза белка!* Значит, ингибирование синтеза белка ацетальдегидом опосредуется другим, отличным от катехоламинового, механизмом. **3. Нарушение сопряжения между возбуждением и сокращением.** В 1990 году Guarnieri et al. в серии блестящих экспериментов на изолированной сосочковой мышце, перфузируемой раствором этанола, доказали, что алкоголь вмешивается в мышечное сокращение и нарушает его. Критическим этапом здесь представляется взаимодействие между Ca^{2+} и миофибриллами. Кроме того, алкоголь в высоких концентрациях проявляет себя как антагонист Ca^{2+} и Na^{+} каналов. После прекращения подачи этанола к кардиомиоцитам данные эффекты исчезали. Авторы предположили, что увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов может улучшить сократительную функцию кардиомиоцитов.

РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Освещённые выше механизмы, реализуя своё пагубное действие на сердце, приводят, в конечном итоге, к развитию СН. Принципиально важным процессом является ремоделирование сердца. Это понятие включает в себя: нарушение структуры сократительного аппарата кардиомиоцитов, их функциональную асимметрию, изменение межклеточных взаимодействий, интерстициальный фиброз, деспирализацию хода мышечных пучков и изменение формы полостей сердца. Употребления термина «*ремоделирование*» в данном аспекте спорно, так как он скорее указывает на *обратное* развитие патологических изменений, нежели на их формирование. Возможно, такое понятие, как «*демоделирование сердца*» более соответствующее приведённой дефиниции, войдет в кардиологический актив, при этом процессы, происходящие в миокарде при назначении β -блокаторов и иАПФ можно будет оправданно называть ремоделированием..

Субклинически на стадии формирования интерстициального фиброза увеличивается ригидность стенки желудочка. Конечно-диастолическое (КД) давление растёт на фоне *снижения* КД объёма. Именно так формируется диастолическая дисфункция.

В дальнейшем, при АКМП на передний план выходит систолическая дисфункция миокарда, которая и приводит к СН.

Параллельно этому происходит растягивание фиброзных колец клапанов сердца, обусловленное дилатацией желудочков. В первую очередь это касается митрального клапана. Следствие данного процесса – клапанная регургитация, которая приводит к дилатации полостей предсердий, а впоследствии – к лёгочной гипертензии. Последняя, однако, редко достигает высокой степени при АКМП.

КЛИНИКА, ЭФФЕКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

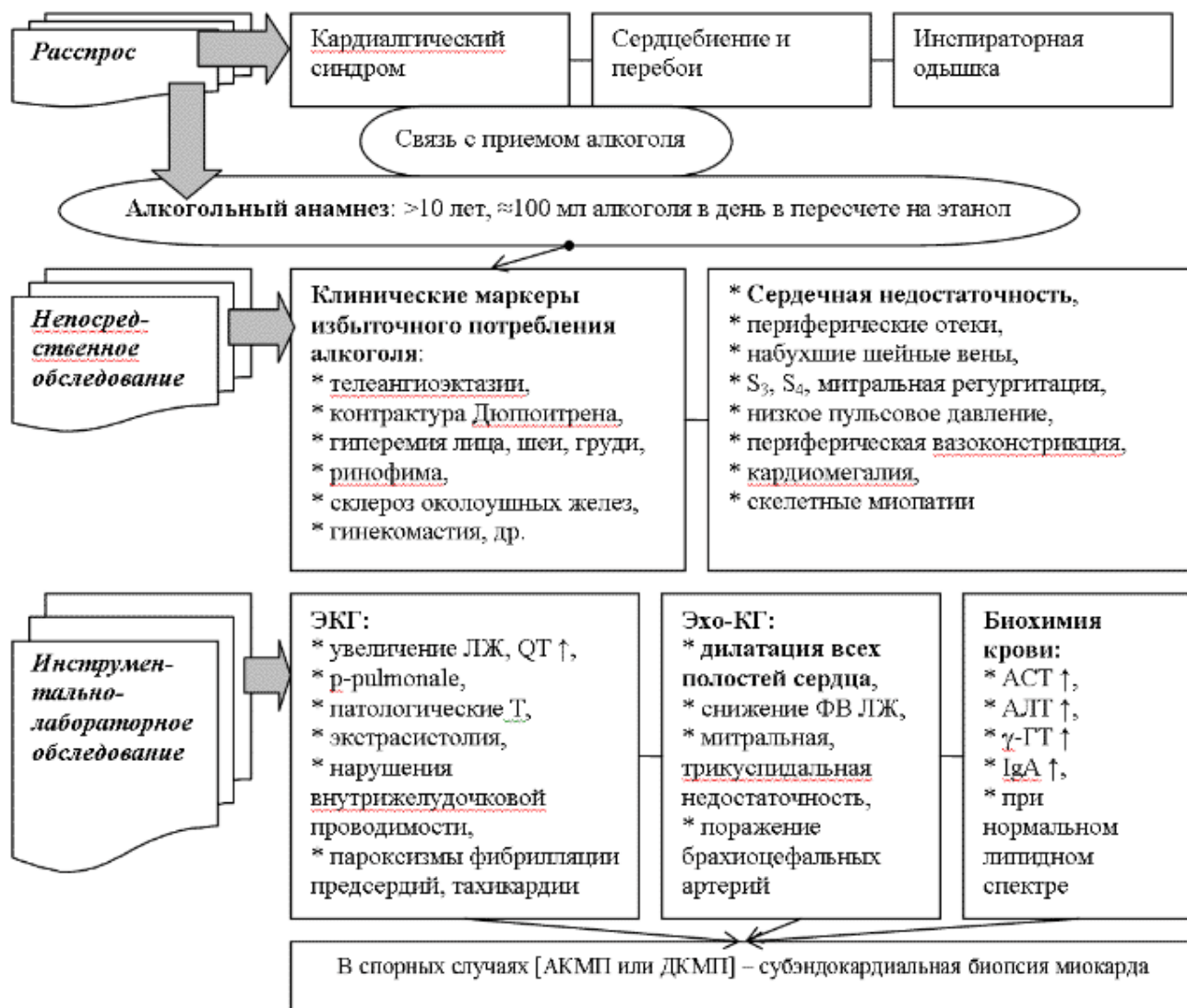
АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. В настоящее время в России диагноз «АКМП» может быть установлен кардиологом без психиатрической консультации больного, поэтому четкие критерии данного состояния особенно востребованы.

Диагностика АКМП сложна и должна включать в себя непосредственное обследование больного, сбор алкогольного анамнеза, лабораторные и инструментальные методы исследования. Следует учитывать, что клиническая картина АКМП сходна с ДКМП.

Типичный больной АКМП – мужчина 30 – 55 лет, жалующийся на боли в сердце, одышку, с признаками избыточного потребления алкоголя (телеангиоэктазиями, контрактурой Дюпюитрена, др.), обыкновенно без сопутствующей патологии печени. Продолжим собирать мозаику клиники АКМП: разнообразные нарушения ритма (экстрасистолии, фибрилляции предсердий), порой связанные с алкогольными эксцессами; свидетельствующие о дилатации предсердий р-mitrale и р-pulmonale; высокий коэффициент Диритиса; атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий; недостаточность митрального и аортального клапанов – являются важными фрагментами, обрамляющими узор сердечной недостаточности.

Артериальная гипертензия при АКМП ожидаема на стадиях 0 – I недостаточности кровообращения.

Алгоритм диагностики АКМП можно предложить в виде следующей схемы.



Дифференциальная диагностика. Характер болевого синдрома обычно позволяет отдифференцировать АКМП от ИБС. Боль при АКМП обычно появляется на следующий день после алкогольного эксцесса, а чаще после нескольких дней злоупотребления алкоголем. При этом она локализуется в области соска, верхушки сердца, иногда захватывая всю предсердечную область. Обычно боль проявляется постепенно, исподволь, бывает ноющей, тянущей, колющей. Для неё нехарактерны приступообразность, связь с физической нагрузкой и купирование приемом нитратов. На Эхо-КГ при АКМП, в отличие от ИБС, наблюдается дилатация полостей сердца со снижением сократимости миокарда, не имеющим очагового характера. Для исключения миокардита хорошим подспорьем могут оказаться Даллаские критерии. Бери-бери-кардиомиопатия, связанная с дефицитом В1 и порой развивающаяся содружественно с АКМП, вероятна при наличии гиперкинетической СН и периферической вазодилатации. Учитывая сложности дифференциальной диагностики АКМП и ДКМП, нами было проведено сравнительное исследование клиники данных поражений миокарда. **Целью работы** было определение особенностей клинического течения АКМП в сравнении с ДКМП.

Методы. Было проведено обследование 21 пациента с АКМП, средний возраст – 55±3 года. Критерии диагноза – дилатация полостей сердца, отягощённый алкогольный анамнез и клинические маркеры избыточного приёма алкоголя. В контрольную группу вошли 25 пациентов с ДКМП. Все больные прошли тщательное клиническое обследование, включавшее физикальное освидетельствование, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, др) и лабораторные методы исследования (клинический и биохимический анализы крови).

Результаты и выводы. 43% больных АКМП беспокоила сжимающая и сдавливающая боль в области сердца, 33% – тяжесть за грудиной, 10% – колющая боль на верхушке сердца, 10% боль не беспокоила. Болевой паттерн у больных ДКМП был сходным. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий более характерно для АКМП (43% vs. 12% при ДКМП, $p<0,01$). Набухшие шейные вены чаще диагностируются в случае ДКМП (72% vs. 19% при АКМП, $p<0,01$). Клиническое течение ДКМП ассоциировано с более тяжелой недостаточностью кровообращения (НК). В группе АКМП лица с НК 0, I, IIА, IIБ, III составляли 29%, 5%, 33%, 24% и 10% соответственно. В группе больных ДКМП – 8%, 8%, 20%, 40% и 24% соответственно. Как для АКМП, так и для ДКМП характерны нарушения ритма (фибрилляция предсердий, экстрасистолы) и проводимости (внутрижелудочковые блокады). Электрокардиографическое исследование более чувствительно в плане диагностики увеличения левого желудочка (ЛЖ) в случае ДКМП (94% vs. 61% при АКМП). Показана корреляция наличия r -mitrale и r -pulmonale с размерами правого предсердия и левого предсердия. Для АКМП характерно возрастание уровней трансаминаз (в среднем, уровень АСТ был повышен до 52±9 ЕД, АЛТ – до 68±11 ЕД) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ, 56±13 ЕД) при нормальном липидном спектре. В группе больных ДКМП уровни трансаминаз и γ -ГТ оставались нормальными. Эхокардиографические проявления АКМП и ДКМП сходны (дилатация всех камер сердца, снижение фракции выброса ЛЖ, митральная и трикуспидальная регургитация), причём падение фракции выброса левого желудочка коррелирует с размерами правого и левого желудочков и с интенсивностью курения.

Стратегия лечения алкогольной кардиомиопатии. Терапия АКМП может быть признана адекватной только если она проводится по трем следующим направлениям: 1. Предотвращение эпизодов приёма алкоголя; 2. Профилактика и лечение СН; 3. Коррекция метаболических нарушений, вызвавших АКМП.

Основой лечения АКМП на любой стадии является полное прекращение потребления алкоголя. При продолжении его приема с большой долей вероятности можно предположить срыв всей линии терапии. Так, в исследовании Obrador et al. принимали участие 56 человек, принимавших более 100 г алкоголя ежедневно в течение ≥ 10 лет и перенесших впоследствии трансплантацию сердца. У придерживающихся абстиненции уровень радиоактивности антител к внутриклеточным белкам кардиомиоцитов, меченных In111, достоверно снижался на фоне возрастания фракции выброса ЛЖ, в то время как у продолжавших употреблять спиртные напитки, он был стабилен. У 15 добровольцев с интактным миокардом, связывания данных антител не наблюдалось.

Стандартное лечение СН при АКМП само по себе мало отличается от лечения СН другой этиологии и подробно рассмотрено в соответствующих руководствах. В данной работе считаем важным обратить внимание на перспективы *метаболической терапии* АКМП и сопутствующей «энергетической» СН. Метаболическая терапия является патогенетически обоснованным методом лечения АКМП как заболевания, развившегося именно вследствие патологических метаболических сдвигов в биохимическом континууме кардиомиоцитов. Наиболее многообещающими в этом отношении представляется использование таких лекарственных средств, как триметазидин, левокарнитин, фосфокреатин и др. Восстановление потенциально *обратимо* нарушенного метаболизма возможно при таком назначении препаратов, чтобы каждый предыдущий создавал субстраты для действия последующего медикамента.

В такой схеме триметазидин работает на первом рубеже. Он переключает метаболизм миокарда с использования жирных кислот на аэробный распад глюкозы (как более эффективный путь), ингибируя митохондриальную кетоацил-CoA-тиолазу. Таким образом, цикл Кребса «стимулируется» вступающим в него дополнительным пируватом.

Перспектива использования триметазидина в лечении АКМП делает реально достижимой главную цель метаболической терапии – ускорение всей цепочки реакций от окисления глюкозы и жирных кислот до фосфорилирования актина. Такой подход может быть эффективным как в повышении фракции выброса, так и в обращении вспять дистрофических изменений.

Хирургическое лечение. Последнее время все чаще при неудачах в консервативной терапии ДКМП и АКМП рассматривается вопрос о трансплантации сердца; 10-летняя выживаемость при этом, по данным ряда авторов, составляет более 70%. Однако проблема пересадки сердца, наряду с высокой стоимостью вмешательства, состоит и в недостатке донорских органов. В связи с этим в настоящее время клинические испытания проходят механические устройства для поддержки ЛЖ. Иногда в качестве методов хирургического лечения АКМП используют кардиомиопластику, частичную вентрикулоэктомию левого желудочка (операция Batista).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, АКМП в настоящее время является значимой проблемой, особенно в России. Хотя определённые звенья патогенеза данного заболевания выяснены, полное понимание связи между этиологией и клиникой ещё предстоит обрести.

Интересным представляется рационализация алгоритмов диагностического поиска при подозрении на АКМП.

Важной проблемой является разработка чётких схем лечения АКМП, которые позволили бы достичь клинического успеха, возможного в случае алкогольной этиологии кардиомиопатии.

В идеале, хорошо спланированное рандомизированное клиническое исследование с применением метаболической терапии, может помочь найти оптимальную схему лечения АКМП, отличную от схемы лечения СН, выводя современную кардиологию на качественно новый уровень профилактики и лечения некоронарогенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Использованная литература

- Aberle N. et al. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy // Biol. Proced. Online. 2003; 5: 1–12
- Braunwald E. Zipes D, et al. Braunwald's Heart disease 7e, 2005
- Goldberg I. Wine and Your Heart // Stroke. 2001;32:591
- Guarnieri T. et al. Mechanism of Myocardial Contractile Depression by Clinical Concentrations of Ethanol... // J. Clin. Invest. 1990.85
- Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // NEMJ Vol. 332:1384-1386
- Ivashkin V.T. et al. Specific Characteristics of the Clinical Course of Alcoholic Cardiomyopathy Differentiated from Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // Russian American Medical association Journal, 2005
- Men T. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region // BMJ 2003;327:964
- Schreiber S et al. Ethanol, Acetaldehyde, and Myocardial Protein Synthesis...// JCI Vol. 61, 1972
- Thomas A. Pearson Alcohol and Heart Disease // Circulation. 1996;94:3023-3025
- АКМП // Кардиология, N 10, 2003