

О. М. ДРАПКИНА,
д.м.н., профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Проблема алкогольной кардиомиопатии

В настоящее время, в связи с широчайшей распространенностью алкоголизма в России, проблема своевременной диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с чрезмерным приемом спиртных напитков, стоит особо остро. Темпы прироста смертности, связанной с употреблением алкоголя в нашей стране, особенно в выходные дни, критически высоки, и мировое медицинское сообщество выражает озабоченность по этому поводу (12, 22, 24).

Несмотря на то, что алкогольная кардиомиопатия (АКМП) четко описана и с 1996 г. рассматривается ВОЗ в рамках дилатационной кардиомиопатии, а согласно МКБ выделена в отдельную нозологическую форму (I42.6), существуют определенные трудности в практической постановке данного диагноза, как в клинике, так и на секционном столе. 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

году, а алкогольное поражение сердца впервые было описано еще в XIX веке. Оно было характерно для жителей Мюнхена, выпивавших в год около 430 литров пива.

В настоящее время экспертами ВОЗ принята следующая классификация кардиомиопатий (1995):

- дилатационные;
- гипертрофические;
- рестриктивные;
- аритмогенный правый желудочек;
- неклассифицируемые.

Последний пункт включает в себя специфические кардиомиопатии (ишемическая, гипертоническая, др.).

АКМП – приводящая к систолической дисфункции дилатация полостей сердца, развившаяся в связи с избыточным приемом алкоголя. Согласно данной классификации, АКМП относится ко вторичным токсическим дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП). Отметим, что по оценкам разных авторов в 2-36% случаев дилатационная кардиомиопатия имеет алкогольную этиологию, в этом случае ее следует рассматривать в рамках АКМП (2, 32, 42).

МОРФОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Клинические и гистологические признаки алкогольной и идиопатической дилатационной кардиомиопатий во многом схожи. Тем не менее, 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 обыкновенно 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.

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 (32).

При электронной микроскопии впечатляет реорганизация митохондрий – органелл-мишеней этанола. На ранних стадиях происходит пространственная реорганизация митохондриального ретикулула: 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).

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 хромоафиниоцитов, с другой – повышенным выбросом гормонов в кровь (28).

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 прием 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. 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 постоянно злоупотребляет алкоголем (12, 22, 24).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ НА КАРДИОМИОЦИТЫ

Эффекты алкоголя представляются дозозависимыми: рост вероятности развития ИБС отмечают как при полном воздержании от алкоголя, так и при злоупотреблении им (19). Очертим круг возможных механизмов кардиомиопатогенного действия этанола.

Наиболее важными из них представляются следующие:

- влияние на метаболизм и энергообеспечение клетки;
- прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка;
- срыв сопряжения между возбуждением и сокращением;
- свободнорадикальное повреждение;
- нарушение липидного обмена;
- дисбаланс катехоламинов и других гормонов;
- ионный дисбаланс;
- воздействие на цитоскелет;
- активация провирусов;
- изменение процессов возбуждения и проведения в сердечной мышце;
- токсическое действие спиртных напитков, обусловленное примесями металлов (например, кобальта).

Влияние алкоголя на метаболизм и энергообеспечение карди-

омиоцитов. Драматическая картина жировой дистрофии миокарда имеет корни, глубоко уходящие в метаболизм. При высоких дозах алкоголя отношение НАДН + H⁺/НАД⁺ увеличивается. В это время ацетальдегид, концентрация которого неуклонно растет, 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 митохондрии (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.

Прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка в кардиомиоцитах. В настоящее время в этой ипостаси ведущая роль отдается не самому этанолу, а его чрезвычайно реакционному метаболиту – ацетальдегиду. Основной механизм 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 (18). Кроме того, ацетальдегид опосредованно оказывает положительный хроноинотропный эффект на кардиомиоциты. Он, по всей видимости,



достигается за счет 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

Освещенные выше механизмы, реализуя свое 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, деспи-

рализацию хода мышечных пучков и изменение формы полостей сердца. Употребление 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 приведенной 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 растет на фоне *снижения* КД объема. 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 легочной гипертензии. Последняя, однако, редко достигает высокой степени при АКМП.

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 без сопутствующей патологии печени.

Боль при АКМП обычно появляется на следующий день после алко-

гольного 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 нее 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.

Объективным методом, помогающим в диагностике кардиомиопатии и дифференциальной диагностике АКМП и ДКМП, является прижизненная субэндокардиальная биопсия миокарда с морфологическим исследованием.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Терапия АКМП может быть признана адекватной, только если она проводится по трем следующим направлениям:

- предотвращение эпизодов приема алкоголя;
- профилактика и лечение СН;
- 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.

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 СН.

Именно 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 лекарственных средств с цитопротективным эффектом:





Контроль над гипоксией!



- Значительно повышает эффективность терапии ИБС
- Активно защищает миокард от гипоксии
- Современная ретардированная форма

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-СоА-тиолазу. Таким образом, цикл Кребса «стимулируется» вступающим в него дополнительным пируватом.

Новинкой фармацевтического рынка является препарат Ангиозил® ретард – высококачественный препарат триметазидина.

Ангиозил® ретард выпускается в таблетках с контролируемым высвобождением, что, на настоящий момент, является самой современной и востребованной лекарственной формой, позволяющей поддерживать фармакологически активную концентрацию триметазидина в крови в течение длительного времени.

Перспектива использования именно триметазидина (Ангиозил®

ретард) 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. Степень приверженности к терапии, как известно, тесно коррелирует с кратностью приема препарата. По этой причине все чаще выбор падает на ретардированные формы триметазидина (Ангиозил® ретард), который применяется 2 раза в сутки, что удобно для пациента.

В России экономические аспекты терапии приобретают особое значение. Стоимость препарата, особенно, когда речь идет о необходимости проведения комбинированного лечения, во многом определяет выбор всей схемы лечения АКМП, как и любых других нозологий.

Поэтому все чаще врачи отдают предпочтение качественным дженерическим препаратам, которые подтвердили свою эффективность, хорошую переносимость и при этом доступным для пациентов.

Ангиозил® ретард является высококачественным дженерическим

препаратом триметазидина российского производства с подтвержденной биоэквивалентностью с более дорогостоящим оригинальным препаратом.

Сумма этих качеств позволяет препарату Ангиозил® ретард быть современным средством эффективной цитопroteкции, при этом оставаясь доступным самому широкому кругу пациентов.

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

Еще одной важной задачей является разработка четких схем лечения АКМП, которые позволили бы достичь значимого клинического успеха в лечении этой патологии.

Роль ретардированных триметазидинов (Ангиозил® ретард) в этом процессе трудно переоценить.

В идеале, хорошо спланированное рандомизированное клиническое исследование с применением метаболической терапии, в первую очередь триметазидина ретард, сможет помочь найти оптимальную схему лечения АКМП. 

Список литературы:

1. Aberle N. et al. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy // Biol. Proced. Online. 2003; 5: 1-12.
2. Braunwald E. Zipes D, et al. Braunwald's Heart disease 7e, 2005
3. Buckley R. et al. Propranolol Antagonizes the Anti-Inflammatory Effect of Alcohol ... // J. Clui. Res. 1977 25: 373A.
4. Che-Ping C. et al. Little Acute Effects of Mildly Intoxicating Levels of Alcohol on Left Ventricular Function ... // JCI 1990. 85.
5. Dole V. et al. An analogue of alcoholism in mice: Scale factors in the model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 81, 1984.
6. Goldberg I. Wine and Your Heart // Stroke. 2001;32:591.
7. Guarnieri T. et al. Mechanism of Myocardial Contractile Depression by Clinical Concentrations of Ethanol. ... // J. Clin. Invest. 1990.85.
8. Holzinger et al. Phenotypic Patterns of Mononuclear Cells in Dilated Cardiomyopathy // Circulation. 1995;92:2876-2885.
9. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // NEMJ Vol. 332:1384-1386
10. Laatikainen et al. Increased mortality related to heavy alcohol intake pattern // Journal of Epidemiology and Community Health 2003;57.
11. Lieber C et al. Effects of Prolonged Ethanol Intake in Man... // JCI Vol. 45, No. 9, 1966.
12. Men T. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region // BMJ 2003;327:964.
13. Nagy L. et al. Cultured lymphocytes from alcoholic subjects have altered cAMP signal transduction // Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 85,
14. Oakley C. Aetiology, diagnosis, investigation, and management of the cardiomyopathies // BMJ 1997; 315: 1520-1524.
15. Obrador D, et al. Presence, evolving changes, and prognostic implications of myocardial damage... // Circulation, Vol. 89, 2054-2061.
16. Regan T. et al. Ventricular Function in Non-cardiacs with Alcoholic Fatty Liver: Role of Ethanol ... // JCI Vol. 48, 1969.
17. Regan T. et al. Acute myocardial infarction in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction // Circulation, Vol. 51.
18. Schreiber S et al. Ethanol, Acetaldehyde, and Myocardial Protein Synthesis... // JCI Vol. 61, 1972.
19. Sekikawa A, Bet al. A «natural experiment» in cardiovascular epidemiology in the early 21st century // Heart 2003;89:255-257
20. Thomas A. Pearson Alcohol and Heart Disease // Circulation. 1996;94: 3023-3025.
21. Timmis G. et al. The basis for differences in ethanol-induced myocardial depression in normal subjects // Circulation, Vol. 51, 1144-1148.
22. Walberg Peder. Economic change, crime, and mortality crisis in Russia: regional analysis // BMJ 1998; 317: 312-318.
23. Waring A. et al. Membranes and phospholipids of liver mitochondria ... // Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 78, No. 4 1981.
24. Wise J. Death rates in Russia rise dramatically // BMJ 1997; 315:т 383-388.
25. Артемчук А.Ф. Клинические особенности и терапия сердечно-сосудистых нарушений при алкоголизме.
26. Белялов Ф.И. Алкоголь и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
27. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // РМЖ, Т 6, № 24, 1997.
28. Каргина-Терентьева А. Состояние мозгового вещества надпочечников... // Архив патологии, № 3, 1999.
29. Кардиология в таблицах и схемах. / Под ред. Фрид М., Грайнс С. М., 2001.
30. Козлов К.Л., Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца. М., 2002.
31. Лазюк Д.Г., и соавт. Возможности лечения больных дилатационной кардиомиопатией. ... М., 2001.
32. Лекции по кардиологии / Под ред. Бокерия Л.А., Голуховой Е.З. М., 2001.
33. Малая медицинская энциклопедия. М., 1996.
34. Мухарямов Н.М. Кардиомиопатии. М., 1990.
35. Наглядная биохимия. / Под ред. Кольман Я., Рем К.-Г. М., 1995.
36. Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Лилли Л. М., 2002.
37. Рекомендации Европейского общества кардиологов ... // Сердечная недостаточность, Т 1, N 6, 2001.
38. Султанов И.Я., Радун Е.Г. Хроническая алкогольная интоксикация ... // Вестник РУДН, 1998. N 1.
39. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Consilium-medicum, 2003.
40. Элементы патологической физиологии и биохимии / Под ред. Ашмарина И.П. М., 1999.
41. Энциклопедия лекарственных средств. Гл. ред. Вышковский Г.Л. М., 2003.
42. АКМП // Кардиология, № 10, 2003.