

## REFERENCES

1. Hu J, Florido R, Lipson E, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019; 115 (5): 854-868.
2. Aretz H. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987; 18 (6): 619-624.
3. Wakafuji S, Okada R. Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan. *Jpn Circ J.* 1986; 50: 1288-1293.
4. Passarino G, Burlo P, Ciccone G, et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121: 619-622.
5. Felker G, Boehmer J, Hruban R, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 227-232.
6. Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol.* 2006; 21 (4): 446-457.
7. Liapounova N, Mouquet F, Ennezat P. Acute myocardial infarction spurred by myopericarditis in a young female patient: Coxsackie B2 to blame. *Acta Cardiol.* 2011; 66 (1): 79-81.
8. Chang L, Lu C, Shao P, Lee P, Lin M. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* 2014; 113 (3): 148-154.
9. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1354-1359.
10. Schultz J, Hilliard A, Cooper L, et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84 (11): 1001-1009.
11. Kufukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, et al. Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 5284.
12. Baughman K. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 2006; 113 (4): 593-595.
13. Testolina M, Schiavo A, Marcolongo R, Iliceto S. Endomyocardial biopsy should be performed in every patient with suspected myocarditis. *G Ital Cardiol (Rome).* 2015; 16 (10): 533-538.
14. Friedrich M, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (17): 1475-1487.
15. Ziegler C, Painter D, Borawski J, Kim R, Kim H, Limkang A. Unexpected Cardiac MRI Findings in Patients Presenting to the Emergency Department for Possible Acute Coronary Syndrome. *Crit Pathw Cardiol.* 2018; 17 (3): 167-171.
16. Ntusi N. HIV and myocarditis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017; 12 (6): 561-565.
17. Huber SA. Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: Etiology and Pathogenesis. *Curr Pharm Des.* 2016; 22 (4): 408-426.
18. Wright P, Strauss G, Langford M. Acute hemorrhagic conjunctivitis. *Am Fam Physician.* 1992; 45 (1): 173-178.
19. Maron B, Udelson J, Bonow R, Nishimura R, Ackerman M. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *Circulation.* 2015; 132 (22): e273-280.
20. Patrianakos A, Protonotarios N, Nyktari E, Pagonidis K. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release; Myocarditis or the «hot phase» of the disease? *Int J Cardiol.* 2012; 157 (2): e26-28.

© Г.А. Фадеев, Н.А. Цибульский, О.Ю. Михопарова, Г.В. Тухватуллина, 2019

УДК 616.127-02:613.81(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).74-80

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**ФАДЕЕВ ГРИГОРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0213-8631; зам. начальника, врач Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132, e-mail: Dr.GrigoryFadееv@yandex.ru

**ЦИБУЛЬСКИЙ НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Булгерова, 36, e-mail: kdkgma@mail.ru

**МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5592-8450; зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132, e-mail: olga-mihoparova@rambler.ru

**ТУХВАТУЛЛИНА ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7949-0457; зав. клинико-диагностической лабораторией Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**Реферат. Цель** – характеристика современных представлений о патогенетических механизмах развития алкогольной кардиомиопатии. **Материал и методы.** Обзор научной медицинской литературы по теме патогенеза и клинических проявлений алкогольной кардиомиопатии. **Результаты и их обсуждение.** Длительное злоупотребление алкоголем является одной из частых причин летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наряду с курением, гиперлипидемией и гипертонией, что связано с широкой распространенностью алкогольной зависимости. Каждый третий взрослый имел в течение жизни хотя бы один период чрезмерного употребления алкоголя. Расходы на лечение таких больных десятикратно превышают расходы на лечение больных с сердечной недостаточностью. Частым результатом воздействия алкоголя на сердечно-сосудистую систему является алкогольная кардиомиопатия, которая длительное время протекает бессимптомно, но на конечном этапе заболевания проявляется прогрессирующей сердечной недостаточностью. Алкогольная кардиомиопатия выражается в увеличении размеров камер сердца, преимущественно левого желудочка, развитии диффузного гипокинеза миокарда, снижении его интегральной сократимости. Осложнениями алкогольной кардиомиопатии могут быть нарушения ритма сердца и тромбоэмболии. Ведущими причинами повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности среди лиц, употребляющих алкоголь, являются факторы, ведущие к развитию

сердечной недостаточности. Основными из них считаются: потеря жизнеспособных кардиомиоцитов, распространенный кардиосклероз и снижение функции оставшихся сократительных элементов. **Выводы.** Основным повреждающим механизмом алкогольного воздействия на миокард являются метаболические нарушения в кардиомиоцитах, приводящие к их необратимым дистрофическим изменениям и кардиосклерозу. Повышение содержания радикалов активного кислорода в клетке не только разрушает ее химически, но также инициирует и доводит до конца процесс апоптотической гибели клетки через модификацию внутриклеточных сигнальных систем.

**Ключевые слова:** алкогольная кардиомиопатия, патогенез, сердечная недостаточность, апоптоз.

**Для ссылки:** Патогенетические механизмы развития алкогольной кардиомиопатии / Г.А. Фадеев, Н.А. Цибульский, О.Ю. Михопарова, Г.В. Тухватуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 4. – С.74–80. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).74-80.

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY DEVELOPMENT

**FADEEV GRIGORIY A.**, ORCID ID: 0000-0002-0213-8631; Deputy Head, physician of Clinical hospital of Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: Dr.GrigoryFadееv@yandex.ru

**TSIBULKIN NIKOLAY A.**, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36

**МИХОПАРОВА ОЛГА Я.**, the Head of office for functional diagnostics of Clinical hospital of Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: olga-mihoparova@rambler.ru

**ТУХВАТУЛЛИНА ГАЛИНА В.**, ORCID ID: 0000-0002-7949-0457; the Head of Clinical diagnostic laboratory of Clinical hospital of Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to characterize the modern concepts of alcoholic cardiomyopathy development pathogenetic mechanisms. **Material and methods.** Review of research medical publications on alcoholic cardiomyopathy pathogenesis and clinical manifestations. **Results and discussion.** Long time alcohol abuse is one of the common causes of cardiovascular mortality, along with smoking, hyperlipidemia, and hypertension, which is associated with the prevalence of alcohol dependence. Every third adult had at least one period of excessive alcohol consumption during one's lifetime. The treatment cost in such patients is ten times higher than such in ones with the heart failure. A common effect of alcohol on the cardiovascular system is alcoholic cardiomyopathy, which remains asymptomatic for a long time, but at the final stage of the disease it is manifested by progressive heart failure. Alcoholic cardiomyopathy is expressed in an increase in the heart chamber size, mainly in the left ventricle, diffuse myocardial hypokinesis development, and a decrease in its integral contractility. Complications of alcoholic cardiomyopathy can be heart rhythm disturbances and thromboembolism. The leading causes of increased cardiovascular morbidity and mortality in people who consume alcohol are the factors leading to heart failure development. The main ones are viable cardiomyocyte loss, common cardiosclerosis, and a decreased function in the remaining contractile elements. **Conclusion.** The main damaging mechanism of alcohol exposure to the myocardium is metabolic disorders in the cardiomyocytes, leading to their irreversible dystrophic changes and cardiosclerosis. An increase in cell active oxygen radical amount not only destroys it chemically, but also initiates and completes apoptotic cell death process through intracellular signaling system modification.

**Key words:** alcoholic cardiomyopathy, pathogenesis, heart failure, apoptosis.

**For reference:** Fadeev GA, Tsybulkin NA, Mikhoparova OY, Tuxvatullina GV. Pathogenetic mechanisms of alcoholic cardiomyopathy development. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (4): 74-80. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).74-80.

**Введение.** Злоупотребление алкоголем служит прямой причиной летальности от хронических заболеваний, этиологически ассоциированных с этанолом. Она составляет примерно 1 случай на 1000 человек населения, включая младенцев, и является конкурирующей по частоте причиной сердечно-сосудистой летальности наряду с курением, гиперлипидемией и гипертонией. Высокие значения данного показателя для сердечно-сосудистых заболеваний в большой степени связаны с широко распространенной склонностью к алкогольной зависимости. Социологические исследования показывают, что каждый третий взрослый имел в течение жизни хотя бы один период чрезмерного употребления алкоголя [1]. Расходы на лечение больных с последствиями употребления алкоголя примерно в

десять раз превышают расходы на лечение больных с сердечной недостаточностью в той же популяции. В США, например, эти суммы составляют порядка 200 и 20 млрд долларов в год соответственно [2, 3]. Основной причиной летальности у таких пациентов с алкогольным поражением сердца является алкогольная кардиомиопатия (АКМП).

**Алкогольная кардиомиопатия.** Известно, что АКМП длительное время протекает бессимптомно, проявляясь на конечном этапе прогрессирующей сердечной недостаточностью [4]. АКМП выражается в увеличении размеров камер сердца, преимущественно левого желудочка, снижением его интегральной сократимости за счет значительного диффузного гипокинеза миокарда, что вызывает развитие симптомов сердечной недостаточности.

Частыми осложнениями АКМП, имеющими столь же неблагоприятный прогноз, являются нарушения ритма сердца, в том числе фатальные, и тромбоэмболические осложнения [5]. Следовательно, ведущими причинами повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности среди лиц, употребляющих алкоголь, будут факторы, ведущие к развитию сердечной недостаточности. Основными из них являются: потеря жизнеспособных кардиомиоцитов, распространенный кардиосклероз и снижение функции оставшихся сократительных элементов. Известным медиатором алкогольного поражения миокарда считаются свободные радикалы, содержащие активный кислород. Данные радикалы возникают биохимическим путем в процессе воздействия на клетку токсических концентраций этанола. Предполагается, что высокая окислительная активность свободных радикалов является повреждающим фактором, приводящим к прямой химической деструкции молекулярных компонентов клетки. Процесс перекисного окисления липидов считался основным маркером повреждения клеточного содержимого. Однако на сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о том, что свободные радикалы обладают не только повреждающим эффектом, что также не исключается, но и участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных систем. Стало понятно, что нарушение клеточной регуляции имеет более продолжительные последствия, чем кратковременное токсическое воздействие.

Ранее также считалось, что основным повреждающим механизмом алкогольного воздействия на миокард являются метаболические нарушения в кардиомиоцитах, приводящие к их необратимым дистрофическим изменениям и кардиосклерозу. Однако в настоящее время ряд исследований позволяют утверждать, что основой патологического воздействия алкоголя на миокард является индукция в нем процессов апоптоза с прогрессивной потерей жизнеспособного и функционального миокарда. Фактически, повышение содержания радикалов активного кислорода в клетке не только разрушает ее химически, но также инициирует и доводит до конца процесс апоптотической гибели клетки через модификацию внутриклеточных сигнальных систем. В рамках этого механизма клетка целенаправленно разрушается изнутри протеазами, синтезированными в ней самой, а не просто окисляется свободными радикалами. Таким образом, алкоголь не столько нарушает морфологические структуры кардиомиоцитов или их метаболические пути, сколько в целом повышает вероятность активации в клетке апоптотического механизма и ее гибели [6].

**Апоптоз** часто определяется как форма запрограммированной гибели клетки, однако само понятие программируемости в данном случае достаточно условно. Понятие запрограммированной гибели клеток было впервые использовано еще в середине 60-х гг. прошлого века в зоологии применительно к спонтанной деструкции мышечных элементов тела бабочки шелкопряда [7]. В научной медицинской литературе термин апоптоз впервые упоминается в 1972 г. и определяется, прежде всего, как механизм

физиологического обновления здоровых тканей, действующий в комплексе с механизмом пролиферации клеток, но противоположный последнему [8]. Апоптоз является нормальным физиологическим процессом и лежит в основе возрастной инволюции и атрофии тканей. Иначе говоря, апоптоз следует считать запрограммированной гибелью клетки в том смысле, что он является генетически predetermined формой окончания ее жизненного цикла в том случае, если она не переходит в фазу митоза. С другой стороны, этот феномен описан как механизм спонтанной деструкции опухолей или их регрессии под воздействием лечения, т.е. как совсем иное явление.

Современное понимание апоптоза стало еще шире. Считается, что апоптоз не обязательно происходит вследствие сигналов из собственного ядра клетки, но зачастую может быть индуцирован внешними факторами, в том числе не обладающими сигнальной функцией. Таковыми, например, являются протеазы, вбрасываемые в клетку-мишень извне при реализации иммунной функции цитотоксичности. Суть апоптоза не в его генетической программируемости, как считалось ранее, а в том, что клетка прекращает свою жизнедеятельность способом, исключаяющим развитие некротического процесса, который неизбежно связан с сопутствующими повреждениями окружающих тканей. Такой механизм элиминации клеток представляется рациональным для тканей, имеющих плотное анатомическое расположение клеточных элементов и ограниченные возможности для ликвидации некротических масс в случае их образования. Таким образом, апоптоз является не столько запрограммированной, сколько деликатной формой гибели клетки, не допускающей нарушения структуры и функции окружающих ее тканей.

**Механизмы апоптоза.** С точки зрения клеточной морфологии апоптоз представляет собой деградацию и распад клеточных органелл в сочетании с потерей жидкой части цитоплазмы. Это приводит к резкому уменьшению размеров клетки и ее постепенному превращению в апоптотическое тело. Основную работу по разрушению клеточных органелл, имеющих преимущественно белковую структуру, выполняют эндогенные протеазы, именуемые каспазами. Синтез и активация каспаз происходит под контролем внутриклеточных сигналов, исходящих из ядра клетки, что и позволило в свое время назвать этот процесс запрограммированным. Однако применительно к кардиомиоцитам апоптоз вряд ли можно назвать результатом выполнения генетической программы, так как известно, что основное число сократительных клеток миокарда высокодифференцированы и не обладают способностью к митозу. Следовательно, их гибель в результате апоптоза не является формой физиологического обновления тканей и может быть названа естественной возрастной инволюцией.

Первым шагом в процессе апоптоза является открытие каналов, выпускающих из митохондрий цитохром. Интересно, что экспрессия и функциональная активность молекул, участвующих в этом процессе, блокируется низкими дозами этанола, предполагая за ним антиапоптотический эффект.

Одним из объяснений такого эффекта может быть тот факт, что малый уровень активации каспаз на фоне низких доз этанола (в частности, каспаза-3, как наиболее активной протеаза при апоптозе) приводит к активации антиапоптотического пептида Akt [9].

В случае апоптоза, индуцированного самим этанолом, речь в большей степени идет о патологическом механизме гибели клетки, запускаемом внешними токсическими факторами, нежели о выполнении клеткой генетической программы. На настоящий момент основные биологические эффекты этанола принято рассматривать как токсические, так как никакой специальной сигнальной физиологической функции за этанолом не числится. Вместе с тем этанол может изменять функцию ряда каналов в клеточных мембранах возбудимых клеток, вызывая снижение или повышение их электрофизиологической активности [10]. Выявление отдельных точек связывания этанола со структурными субъединицами ионных каналов действительно дало основание говорить о его модифицирующем влиянии на общую возбудимость клеток, реализуемую помимо его прямого токсического действия. Однако такую способность гидрофобного связывания белки способны проявлять к разным низкомолекулярным спиртам, а не только к этанолу, что свидетельствует скорее о химическом механизме этого влияния, нежели о сигнальном характере взаимодействия [11]. При длительном воздействии этанол может определенным образом модифицировать внутриклеточные сигнальные системы, но все же он не является их специфическим активатором или ингибитором [12]. Речь в данном случае идет об адаптивной или даже защитной реакции клетки на хроническую и умеренную по интенсивности интоксикацию этанолом путем компенсаторного изменения экспрессии ряда своих белков, на которые этанол потенциально может воздействовать.

Таким образом, апоптоз кардиомиоцитов при развитии АКМП является, вероятнее всего, не проявлением активности генетической программы, а необычной формой реализации токсического эффекта этанола.

**Клинические проявления апоптоза.** Даже низкая интенсивность гибели кардиомиоцитов путем апоптоза, имеющая систематический и долговременный характер, будет для сердца потенциально необратима, так как считается, что миоциты, достигшие максимального уровня дифференцировки, теряют способность к пролиферации. Оставшиеся неокончательно дифференцированные миоциты, если таковые вообще есть, будут блокированы высокими уровнями миостатина – фактора, ингибирующего митоз, уровень которого значительно повышен при АКМП, т.е. компенсаторной пролиферации не произойдет в любом случае. Считается, что именно диффузная потеря кардиомиоцитов путем апоптоза предрасполагает к типичным для АКМП структурным изменениям левого желудочка в виде истончения всех его стенок, дилатацией полости и диффузным снижением сократимости миокарда. С другой стороны, распространенность этого процесса определяет отсутствие очаговых фиброзных изменений миокарда, как при миокардите, или об-

ширных рубцовых полей, характерных для быстрой гибели кардиомиоцитов вследствие некроза, как при инфаркте миокарда.

Подтверждением такому механизму гибели кардиомиоцитов является развитие АКМП в результате не столько интенсивного, сколько длительного и регулярного употребления спиртного. Апоптотические сигналы действуют длительное время, формируя устойчивый каскад индуцированного синтеза и последующей активации каспаз. Фатальным для кардиомиоцитов является сам долговременный процесс интенсивной экспрессии протеаз, которые в дальнейшем переводят гибель клетки в неуправляемую и необратимую стадию. Отсутствие признаков интенсивного диффузного или крупноочагового кардиосклероза при АКМП является следствием того, что при данном заболевании некротический механизм разрушения тканей не задействован. Некроз обычно приводит к замещающему развитию соединительной ткани и формированию рубца, характерного, например, для инфаркта миокарда.

Для хронической алкогольной интоксикации характерно истончение стенок левого желудочка за счет разрушения сократительных элементов [5]. Помимо разрушения сократительных белков, также меняется функция клеточных органелл. В частности, эндоплазматический ретикулум теряет кальций, но накапливает жиры, что снижает сократительную функцию даже для структурно неповрежденных кардиомиоцитов. Потеря кальция может объяснить резкое снижение сократимости миокарда при острой алкогольной интоксикации даже в отсутствие признаков АКМП.

В то же время острое токсическое повреждение миокарда у пациентов с АКМП также не исключается. Его влияние может быть наибольшим на начальном этапе регулярного злоупотребления спиртным, когда компенсаторные возможности как сердца, так и печени еще достаточно сохранены. В частности, одним из недавно открытых острых токсических эффектов этанола на кардиомиоциты является блокирование быстрых натриевых каналов на их мембране. Это, по сути, нарушает процесс деполяризации в миокарде, несмотря на сохранение его структурных элементов. Возможно, что этот же механизм лежит в основе некоторых случаев остановки сердца на фоне острой алкогольной интоксикации. Например, в тех случаях, когда не было отмечено предшествующего нарастания уровня спонтанной желудочковой эктопии по классификации Лауна – Вольфа. В условиях *in vitro* при острой интоксикации этанолом было продемонстрировано нарушение регулярности сокращения кардиомиоцитов. Возможно, что одним из механизмов падения функции кардиомиоцитов в этих случаях может быть преходящее нарушение в них процесса электромеханического сопряжения.

При острой алкогольной интоксикации нарушение метаболизма может достигать уровня аналогичного таковому при острой ишемии и тем самым имитировать клиническую картину острого коронарного синдрома (ОКС). Нарушения метаболизма могут достигать степени повреждения клеточных мембран и вызывать фактический инфаркт миокарда неатерогенной природы. Хроническое

повреждение митохондрий приводит к снижению уровня аэробного резерва кардиомиоцитов, что также может предрасполагать к более быстрому наступлению тканевого повреждения по сравнению с ОКС атеросклеротического генеза. Наиболее тяжелые последствия приносит собственно снижение числа жизнеспособных клеточных элементов в миокарде. Способность кардиомиоцитов пролиферировать *in vivo* остается спорной, и единственным компенсаторным механизмом остается гиперплазия сохранившихся клеток. Таким образом, падение интегральной сократительной функции левого желудочка при высоком уровне потребления алкоголя может быть как функциональным за счет потери снижения сократимости миоцитов, так и органическим за счет параллельного снижения их числа.

Заслуживает внимания еще один возможный механизм перехода как острой, так и хронической дисфункции миокарда в его миогенную дилатацию. В его основе лежит подключение компенсаторных функциональных резервов по механизму Франка – Старлинга, который обеспечивает поддержание сократительной функции желудочка за счет увеличения его объема. Как ни парадоксально, постоянное функционирование этого механизма, призванного компенсировать потерю сократимости, неизбежно приведет к дилатации полости левого желудочка. Последующее прекращение токсического воздействия лишь в небольшой степени позволит восстановить морфологию и функцию сердца. В отличие от гепатоцитов, кардиомиоциты получают не только функциональные, но и тяжелые структурные нарушения. Тем не менее даже при сохранении ремоделирования миокарда по типу ДКМП прекращение токсического воздействия, как минимум, снизит риск острых фатальных аритмических осложнений и существенно замедлит прогрессирование недостаточности кровообращения. Прекращение потребления алкоголя будет иметь положительный эффект в любом случае.

**Дополнительные эффекты этанола.** Упоминание о защитных свойствах этанола в отношении сердечно-сосудистой патологии по ряду причин не приветствуется даже в научной литературе, однако на такой эффект имеются определенные указания. В недавнем прошлом считалось, что снижение сердечно-сосудистой заболеваемости при употреблении алкоголя в дозах 10–20 мл в сутки связано в основном со снижением интенсивности прогрессирования атеросклеротического процесса. В настоящее время имеются данные о том, что употребление этанола в таких дозах может позитивно влиять также и на внутриклеточные события в самих кардиомиоцитах, иначе говоря, демонстрировать прямой кардиопротективный эффект [13]. Объектом такого воздействия может быть внутриклеточный сигнальный путь, известный как PI3K-Akt. Данный путь является звеном в передаче различных внутриклеточных сигналов, имеющих ряд общих черт. Они повышают уровень метаболизма клетки, увеличивают длительность ее жизни путем предотвращения физиологического апоптоза, активируют митотический процесс и клеточную пролиферацию. Активация данного пути отмечена, например, в процессе ангиогенеза [14].

Начальной частью этого сигнального пути являются рецепторы на мембране клетки для некоторых факторов роста, цитокинов и гормонов. В частности, по этому пути проходят сигналы от инсулиновых рецепторов. Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) активирует белок Akt, который сам в свою очередь также является ферментом и определяет активацию различных функций клетки, в зависимости от того, что станет его мишенью. Попадая в ядро, белок Akt блокирует транскрипцию с ДНК нескольких пептидов, каждый из которых может независимо от других активировать процесс апоптоза. Akt может также инактивировать эти пептиды или способствовать их разрушению в том случае, если они уже синтезированы. Нарушение функции Akt ассоциируется с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Таким образом, процесс сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов в условиях воздействия этанола зависит от фактического баланса нескольких проапоптотических и антиапоптотических сигналов, на появление которых он может влиять. Преобладание активности той или иной группы сигналов зависит как от концентрации этанола, так и от длительности его воздействия [16].

Малое число клинических исследований, посвященных влиянию этанола на сердечно-сосудистую систему человека, принято объяснять тем, что они нарушают этический принцип в науке. Этот принцип, однако, не мешает повсеместно причислять спиртные напитки к продуктам питания. Раскрытие ключевых физиологических механизмов возможно с использованием экспериментальных моделей лабораторных животных. В одном из таких исследований на крысах, длившимся около полугода, было показано, что содержание каспаз в миокарде, определяемых методом иммуногистохимии, было максимальным при высоком потреблении этанола. Промежуточные значения уровня каспаз отмечены в контрольной группе крыс, не получавших этанол. Однако минимальными они были в группе животных с низким потреблением этанола, составлявшим 5% от высокого потребления [17]. У крыс с высоким потреблением этанола также наблюдалось истончение миокарда левого желудочка и дилатация его полости, что является эквивалентом АКМП у человека, а также индикатором интенсивности апоптоза кардиомиоцитов.

Кроме того, низкие дозы этанола продемонстрировали и прямой кардиопротективный эффект на уровне кардиомиоцитов. Он проявился в более высоких функциональных возможностях сократительного миокарда в этой группе животных, а именно в повышении скорости сокращения миокардиальных волокон и увеличении процента их укорочения. Оба показателя были вдвое выше в группе низкого потребления алкоголя, чем в группе высокого потребления и в контроле, не различавшихся между собой. Сохранность макроскопической структуры миокарда, его нормальной гистологической архитектоники и неизменный уровень апоптоза кардиомиоцитов в группе умеренного потребления этанола позволяет сделать вывод, что низкие дозы этанола, как минимум, не снижают жизнеспособность кардиомиоцитов и не предрасполагают к развитию изменений,

типичных для АКМП. С точки зрения прогноза при АКМП существенное значение имеет не столько геометрическая модель левого желудочка и его ремоделирование, сколько фактическая потеря кардиомиоцитов, прямо ведущая к развитию сердечной недостаточности. Как жизнеспособность, так и сократительная функция кардиомиоцитов при низком потреблении этанола в эксперименте оставались сохранены.

Вместе с тем двукратное повышение функциональной активности кардиомиоцитов в этой группе не может быть оценено как однозначно положительное явление. Известно, что в механических системах двукратное повышение функциональных возможностей требует четырехкратного повышения их мощности. Возможно, в биологических системах данная закономерность реализуется не в полной мере, но очевидно, что необоснованное повышение функциональной активности кардиомиоцитов будет приводить к более быстрому истощению их ресурсов. Кроме того, неоправданно повышенная функция сердца неизбежно приведет к увеличению потребления кислорода, снижая коронарный резерв миокарда даже при отсутствии хронического атеросклеротического поражения коронарных артерий.

**Выводы.** Вопрос о биологическом эффекте этанола на сердечно-сосудистую систему остается далеким от окончательного решения. Не исключено, что положительные, на первый взгляд, сдвиги функционального состояния миокарда, выявленные на протяжении пяти месяцев эксперимента у крыс, могут получить совсем иное значение у человека в случае многолетнего употребления алкоголя даже в низких дозах. Полученные данные требуют осторожности при интерпретации в отношении человека, но в целом они показывают, что безапелляционное отрицание многообразия кардиальных эффектов этанола и закрепление за ним роли абсолютно патогена не соответствует действительности. Принимая во внимание многообразие эффектов этанола, обнаружение его положительных влияний для одной из систем организма вовсе не означает одобрения его регулярного бытового потребления в качестве повседневного продукта питания. Высокий уровень алкогольных циррозов печени во Франции есть лучшее тому подтверждение [18].

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / D. Hasin, F. Stinson, E. Ogburn [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2007. – Vol. 64. – P.830–842.

2. Bui, A., Epidemiology and risk profile of heart failure / A. Bui, T. Horwich, G. Fonarow // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – Vol. 8. – P.30–41.
3. Economic costs of excessive alcohol consumption in the U.S., 2006 / E. Bouchery, H. Harwood, J. Sacks [et al.] // Am. J. Prev. Med. – 2011. – Vol. 41. – P.516–524.
4. Alcohol abuse and heart failure / I. Laonigro, M. Correale, M. di Biase [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P.453–462.
5. George, A. Alcoholic cardiomyopathy / A. George, V. Figueredo // J. Card Fail. – 2011. – Vol. 17. – P.844–849.
6. Ba, A. Alcohol and thiamine deficiency trigger differential mitochondrial transition pore opening mediating cellular death / A. Ba // Apoptosis. – 2017. – Vol. 22 (6). – P.741–752.
7. Lockshin, R. Programmed cell death. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm / R. Lockshin, C. Williams // J. Insect. Physiol. – 1965. – Vol. 11. – P.123–33.
8. Kerr, J. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. Kerr, A. Wyllie, A. Currie // Br. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26 (4). – P.239–257.
9. Caspase-3 protects stressed organs against cell death / H. Khalil, N. Peltzer, J. Walicki [et al.] // Mol. Cell Biol. – 2012. – Vol. 32. – P.4523–4533.
10. Bodhinathan, K. Alcohol modulation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels: from binding to therapeutics / K. Bodhinathan, P. Slesinger // Front Physiol. – 2014. – Vol. 25 (5). – P.76.
11. Aryal, P. A discrete alcohol pocket involved in GIRK channel activation / P. Aryal, H. Dvir, S. Choe // Nature Neuroscience. – 2009. – Vol. 12. – P.988–995.
12. Dopico, A. Ethanol modulation of mammalian BK channels in excitable tissues: molecular targets and their possible contribution to alcohol-induced altered behavior / A. Dopico, A. Bukiya, G. Martin // Front Physiol. – 2014. – Vol. 5. – P.466.
13. Bamji, Z. Convergence of theories of alcohol administration postanabolic stimulation on mTOR signaling: Lessons for exercise regimen / Z. Bamji, G. Haddad // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2015. – Vol. 39. – P.787–789.
14. Osaki, M. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer / M. Osaki, M. Oshimura, H. Ito // Apoptosis. – 2004. – Vol. 9 (6). – P.667–676.
15. Hers, I. Akt signalling in health and disease / I. Hers, E. Vincent, J. Tavaré // Cellular signalling. – 2011. – Vol. 23 (10). – P.1515–1527.
16. Acute alcohol modulates cardiac function as PI3K/Akt regulates oxidative stress Alcohol. / N. Umoh, R. Walker, M. Al-Rubaiee [et al.] // Clin. Exp. Res. – 2014. – Vol. 38. – P.1847–1864.
17. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? / A. Rodriguez, K. Chawla, N. Umoh [et al.] // Biomolecules. – 2015. – Vol. 5. – P.3193–3203.
18. Spach, M. Economic issues and public alcohol abuse prevention policies in France / M. Spach // Sante Publique. – 2016. – Vol. 28 (4). – P.461–470.

## REFERENCES

1. Hasin D, Stinson F, Ogburn E, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64: 830–842.
2. Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011; 8: 30–41.
3. Bouchery E, Harwood H, Sacks J, et al. Economic costs of excessive alcohol consumption in the US, 2006. Am J Prev Med. 2011; 41: 516–524.

4. Laonigro I, Correale M, di Biase M, et al. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 453–462.
5. George A, Figueredo V. Alcoholic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2011; 17: 844–849.
6. Ba A. Alcohol and thiamine deficiency trigger differential mitochondrial transition pore opening mediating cellular death. *Apoptosis.* 2017; 22 (6): 741–752.
7. Lockshin R, Williams C. Programmed cell death; Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm. *J Insect Physiol.* 1965; 11: 123–133.
8. Kerr J, Wyllie A, Currie A. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972; 26 (4): 239–257.
9. Khalil H, Peltzer N, Walicki J, et al. Caspase-3 protects stressed organs against cell death. *Mol Cell Biol.* 2012; 32: 4523–4533.
10. Bodhinathan K, Slesinger P. Alcohol modulation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels: from binding to therapeutics. *Front Physiol.* 2014; 25 (5): 76. doi: 10.3389/fphys.2014.00076.
11. Aryal P, Dvir H, Choe S. A discrete alcohol pocket involved in GIRK channel activation. *Nature Neuroscience.* 2009; 12: 988–995.
12. Dopico A, Bukiya A, Martin G. Ethanol modulation of mammalian BK channels in excitable tissues: molecular targets and their possible contribution to alcohol-induced altered behavior. *Front Physiol.* 2014; 5: 466. doi: 10.3389/fphys.2014.00466.
13. Bamji Z, Haddad G. Convergence of theories of alcohol administration postanabolic stimulation on mTOR signaling: Lessons for exercise regimen. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39: 787–789.
14. Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis.* 2004; 9 (6): 667–676.
15. Hers I, Vincent E, Tavaré J. Akt signalling in health and disease. *Cellular signaling.* 2011; 23 (10): 1515–1527.
16. Umoh N, Walker R, Al-Rubaiee M, et al. Acute alcohol modulates cardiac function as PI3K/Akt regulates oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014; 38: 1847–1864.
17. Rodriguez A, Chawla K, Umoh N, et al. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? *Biomolecules.* 2015; 5: 3193–3203.
18. Spach M. Economic issues and public alcohol abuse prevention policies in France. *Sante Publique.* 2016; 28 (4): 461–470.

© Е.В. Хазова, О.В. Булашова, Н.Б. Амиров, 2019

УДК 616.12-008.46-036.12-07:616.153.96-008.64-074(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).80-85

## ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; SCOPUS Author ID: 57205153574; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-905-313-97-10, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**БУЛАШОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; SCOPUS Author ID: 6507198087; докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. (843)296-14-03, e-mail: boulashova@yandex.ru

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова 49; главный внештатный специалист-терапевт Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», e-mail: namirov@mail.ru

**Реферат.** Гипоальбуминемия признается значимым неблагоприятным фактором риска в отношении прогноза смертности от всех причин, кардиоваскулярных событий, а также частых госпитализаций у пациентов кардиологического профиля. **Цель** – анализ исследований белкового спектра крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы.** Обзор публикаций исследований белкового спектра крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, а также ее значение в качестве предиктора неблагоприятного исхода. **Результаты и их обсуждение.** Распространенность гипоальбуминемии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца составляет 13%, при хронической сердечной недостаточности – 25%, достигая 90% у лиц пожилого и старческого возраста с декомпенсацией сердечной недостаточности. Установлено, что в общей популяции лица с гипоальбуминемией имеют больший риск развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Показано, что уровень альбумина в крови у лиц в сочетании с рядом факторов риска (курение, ожирение и т.д.) может предрасполагать к усилению различных воспалительных реакций. В обзоре представлены данные о значимости гипоальбуминемии, наряду с другими традиционными факторами риска, в качестве предиктора госпитальной и долгосрочной смертности у пациентов с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью. Параметр «гипоальбуминемия» (<3,4 г/дл) обладает высокими чувствительностью (78,8%) и специфичностью (75%) в отношении наступления госпитальной летальности в случае с хронической сердечной недостаточностью. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, после корректировки на значимые предикторы уровень альбумина менее 3,8 г/дл при хронической сердечной недостаточности связан с пятикратным увеличением смертности по сравнению с уровнем альбумина более 4,2 г/дл (OR=5,74, 95% ДИ 4,08–8,07;  $p < 0,001$ ). **Выводы.** В статье представлены данные, свидетельствующие о значимости определения альбумина крови в аспекте возможного развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гипоальбуминемия, прогноз, госпитальная смертность.