

## НАДМІРНЕ ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ АЛКОГОЛЬНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

**Ю.Г. Кияк, Х.М. Оброцька, Ю.І. Онищук, О.Ю. Барнетт, В.І. Ковалишин**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Кафедра сімейної медицини ФПДО (зав. - проф. Ю.Г. Кияк)*

### Реферат

*Метою дослідження було з'ясувати вплив надмірного вживання алкоголю на ультраструктурні зміни в клітинах крові та в кардіоміоцитах (КМЦ), що супроводжується розвитком алкогольної кардіоміопатії (АКМП). Обстежено 30 пацієнтів з АКМП, середній вік яких складав 52,5 роки. За даними електронної мікроскопії клітин крові частина тромбоцитів під впливом алкоголю зазнають дегенеративних змін, а деякі з них - піддаються гібернації: відбувається апоптоз мононуклеарів та з'являються секретуючі моноцити-макрофаги. У міокарді при АКМП відбувається жирове переродження більшості КМЦ, їх гібернація, ліпоапоптоз та дисоціація, що призводить до гіпокінетичної міокардії і розвитку гострої або хронічної серцевої недостатності.*

**Ключові слова:** *алкогольна кардіоміопатія, надмірне вживання алкоголю, ліпоапоптоз, гібернація, кардіогенний шок*

### Abstract

**EXCESSIVE ALCOHOL INTAKE AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY**

*Yu. G. KYIAK, K. M. OBROTSKA, Yu. I. ONYSHCHUK, O. Yu. BARNETT, V. I. KOVALYSHYN*

*The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv*

*The purpose of this study was to determine the effect of excessive alcohol consumption on the ultrastructural changes of blood cells and cardiomyocytes (CMC) during the development of alcoholic cardiomyopathy (AKMP) in 30 patients with AKMP (average age, 52.5 years). On electron microscopy, in the presence of alcohol, platelets showed degenerative changes, with some showing hibernation, and there was apoptosis of mononuclear cells, with secretion of monocytes/macrophages. In the myocardium of AKMP, the majority of CMCs show fatty degeneration, hibernation, lipooptosis, and dissociation, which leads to hypokinetic infarction and the development of acute or chronic heart failure.*

**Key words:** *alcoholic cardiomyopathy, alcohol abuse, lipooptosis, hibernation, cardiogenic shock*

### Вступ

Проблема алкогольної кардіоміопатії (АКМП) заслуговує великої уваги у зв'язку з високою частотою цього захворювання у осіб робітничих професій та ризиком розвитку серцево-судинних

ускладнень. Частими ускладненнями АКМП є різноманітні порушення ритму та провідності, життєво-небезпечні аритмії, серцево-судинна недостатність та раптова смерть [4, 10, 11]. На сьогодні тривалість зловживання та кількість алкоголю, необхідні для розвитку АКМП, чітко не встановлені. Літературні дані свідчать, що при вживанні більше 70 г чистого етанолу на день протягом п'яти років розвивається безсимптомна стадія АКМП [4, 7]. Якщо враховувати, що одна стандартна порція (drink) містить 10-12 г 100% етилового спирту (відповідає 25-30 мл горілки, 300-360 мл пива, 120-150 мл сухого вина), то середня кількість алкоголю випитого пацієнтами з АКМП за день становить від 8 до 21 порції [7].

Мета дослідження - з'ясувати вплив надмірного вживання алкоголю на ультраструктурні зміни в клітинах крові та в кардіоміоцитах (КМЦ), що супроводжуються розвитком АКМП.

### Матеріал і методи

На базі інфарктного та кардіологічного відділень комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова було обстежено 30 пацієнтів віком від 28 до 67 років (середній вік 52,5 роки) з АКМП. Група контролю складалась із 15 осіб з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ), але без вживання алкоголю в анамнезі. Діагноз АКМП встановлювали на основі даних про тривале і надмірне вживання алкоголю (більше 350 мл горілки на тиждень протягом 5-ти і більше років), ЕКГ та ЕхоКГ ознак ураження серця, а також результатів лабораторних і біохімічних досліджень. У всіх пацієнтів було проведено електронно-мікроскопічне дослідження клітин крові. У п'яти випадках проведено електронно-мікроскопічне дослідження некроцитів міокарда та їх гістологічне і гістохімічне дослідження. Виділення клітин крові здійснювали за методикою З. Баркаган (1999). Фіксація клітин крові і зраз-

ків міокарда проводилась 2% розчином осміевої кислоти ( $\text{OsO}_4$ ). Приготування ультратонких зрізів із блоків, що містили клітини крові та зразки міокарда, проводили за допомогою ультрамікротому УМТМ-3М. Ультраструктурне дослідження зрізів клітин крові і міокарда проводили в електронному мікроскопі УЕМВ-100К при прискорюючій напрузі 75 кВ. Для гістологічного дослідження міокарда використовували фарбування з допомогою гематоксилін-еозину.

### Результати й обговорення

Ультраструктурні зміни пластинок крові під впливом алкоголю і за наявності АКМП проявлялись їх деформацією, збільшенням розмірів (набряком) та дегенеративними змінами органел. Деякі тромбоцити зазнавали вуглеводної дегенерації (гібернації), яка полягала у нагромадженні надмірної кількості гранул глікогену. Спостерігалась трансформація моноцитів у секретуючі моноцити-макрофаги. У частини мононуклеарів відбувалось відшарування навколоядерної оболонки, як характерної ознаки апоптозу цих клітин. При електронно-мікроскопічному дослідженні некропатів міокарда встановлено, що значна кількість ядер кардіоміоцитів (КМЦ) містили агрегований гетерохроматин як передвісник їх апоптозу. Виявлено також внутрішньоклітинне нагромадження крапель жиру і збільшення кількості ліпофусцину, у результаті жирового переродження КМЦ і ушкодження мітохондрій. Характерним був виражений дифузний набряк інтерстицію і дисоціація КМЦ. Гістологічно в міокарді виникла дисоціація КМЦ через виражений набряк інтерстицію (набряк строми міокарду). Крім того, виявлено вогнищеві некрози деяких КМЦ. Надмірна кількість жирової тканини (адіпоцити) зосереджувалась в периваскулярних ділянках, включно з ендокардом.

Для ілюстрації кореляцій між клінічними ознаками АКМП, функціональними показниками роботи серця і ультраструктурними змінами в міокарді та в тромбоцитах, наводимо клінічний випадок АКМП, що ускладнився гострою серцевою недостатністю (ареактивний кардіогенний шок) та завершився летально. Хворий П., 43 років, доставлений бригадою швидкої медичної допомоги в кардіологічне відділення з діагнозом "Гострий міокардит?" "Гострий коронар-

ний синдром?". Були скарги на за грудинні болі стискаючого характеру, помірної інтенсивності, тривалістю до 30 хв, загальну слабкість, виражену задишку при найменшому фізичному навантаженні (підйом з ліжка, ходьба по кімнаті). З анамнезу захворювання та життя відомо, що за 4 дні до поступлення появились ознаки гострого респіраторного захворювання (загальна слабкість, підвищилась температура тіла до  $38^\circ$  і кашель). Пацієнт лікувався амбулаторно, температура тіла поступово знизилась до  $37^\circ$ . Усе це відбувалось напередодні Нового року. Проте, 31.12.10 року він пішов з друзями зустрічати Новий рік і випив надмірну кількість алкоголю. Зі слів матері, його у вкрай сп'янілому стані (не тримався на ногах, не пам'ятав де і з ким "святкував") друзі доставили додому. Після цього стан хворого різко погіршився: з'явилася різка задишка, досить виражені стискаючі за грудинні болі і знизився артеріальний тиск до 90/60 мм.рт.ст. Родичі викликали бригаду швидкої медичної допомоги. Хворому було введено дексаметазон, анальгін з димедролом і з підозрою на ГКС чи міокардит він був доставлений в кардіологічне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Щодо ІХС, то сімейний анамнез у пацієнта не обтяжений. З анамнезу відомо, що часто хворів простудними захворюваннями, ангіною, бронхітом. У віці 11 років переніс важку пневмонію, з приводу якої лікувався стаціонарно. У 14 років - апендектомія. В анамнезі - анафілактичний шок після введення метил-пеніциліну, з приводу чого лікувався стаціонарно. Два роки тому отримав черепно-мозкову травму з втратою свідомості, лікувався протягом місяця. Відмічав тютюнопаління у великій кількості (1-1,5 пачки сигарет на день), з юнацького віку. Зловживання алкоголем хворий заперечував, проте, зі слів матері, він протягом багатьох років (8-10) у великій кількості вживав спиртні напої.

За час перебування в кардіологічному відділі (3 год) стан хворого був важкий, але свідомість ясна, положення в ліжку вимушене. Шкірні покриви бліді з сіруватим відтінком, сухі. Кінцівки холодні. Видимі слизові бліді. Зів злегка гіперміюваний, мигдалики без особливостей. Температура тіла  $36,5^\circ$ . Лімфатичні вузли, доступні пальпації, не збільшені. Аускультативно

дихання везикулярне з жорстким відтінком, у нижніх відділах справа - дещо ослаблене. Число дихальних рухів 22-24 за хв. в спокої, а при рухах 26-28 за хв. Ліва границя серцевої тупості розширена на 1 см. АТ 80/60 мм.рт.ст., ЧСС 100 ударів на хвилину, пульс 100 ударів на хвилину. Язик помірно обкладений білим нальотом, живіт м'який, болючий в епігастрії. Протягом декількох годин стан хворого погіршився. Із явищами кардіогенного шоку (АТ-90/70 мм.рт.ст., пульс-112/хв., шкірні покриви холодні, але сухі), пацієнт був переведений в інфарктне відділення для лікування в умовах палати інтенсивної терапії. В інфарктному відділенні проводилась диференційна діагностика між гострим міокардитом та гострим інфарктом міокарда. У зв'язку з двохразовою блювотою кавовою гущею консультований хірургом центру шлунково-кишкових кровотеч, але на момент огляду даних за ШКТ кровотечу не виявлено. Протягом 12 годинної боротьби з кардіогенним шоком (дофамін почергово з добутаміном, преднізолон, ГІК-суміш, оксигенація зволженим киснем), позитивного результату не було досягнуто. АТ знизився до 80/60 мм.рт.ст., ЧСС-110/хв., діурез - відсутній. Узгоджено перевід хворого в реанімаційно-анестезіологічне відділення. Протягом дня стан хворого був критичним. Незважаючи на проведену інтенсивну терапію та реанімаційні заходи у пацієнта наступила зупинка кровообігу на фоні ознак ареактивного кардіогенного шоку.

#### **Інструментальні методи дослідження**

Електрокардіографія: ритм синусовий, правильний, ЧСС - 110 за хв, вольтаж зубців різко знижений - 6 мм. Електрична вісь помірно відхилена вправо (кут  $\alpha + 100^\circ$ ). Перехідна зона V5. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Наявність синдрому SI, QIII. Ознаки перевантаження правих відділів серця. У відведеннях I, aVL, V3-V6 - деяке підвищення сегменту ST при відсутності реципрокних змін. Ехокардіографія: ліве передсердя - 2,7 см (N-1,9-4,0 см), лівий шлуночок - 4,2 см (N-3,5-5,7 см), правий шлуночок - 2,3 см (N-0,9-2,6 см), стінка лівого шлуночка (діастола) - 1,2 см (N-0,6-1,1 см), висхідна аорта не розширена - 2,8 см (N-2,0-3,7 см), фракція викиду лівого шлуночка різко знижена - 12% (N $\geq$ 55%), скоротливість міокарда знижена: гіпо-

кінезія всіх стінок лівого шлуночка, більше виражена у нижньо-боковому сегменті. Гідроперикард - 0,7 см вільної рідини за нижньою стінкою, 0,5 см - перед передньою стінкою лівого шлуночка. Рідина в плевральній порожнині не візуалізується. УЗД органів черевної порожнини, рентгенографія органів грудної клітки (поліпроекційно): без особливостей. Консультація інфекціоніста: даних за інфекційний міокардит немає.

#### **Результати лабораторних методів дослідження**

Загальний аналіз крові без особливостей. Біохімічний аналіз крові: загальний білок-62,2 (N-65-85 г/л), загальний білірубін-11,6 (N-8,5-20,5мкмоль/л), АлАТ-1,03 (N-0,10-0,68ммоль/л), АсАТ- 1,80 (N-0,10-0,45ммоль/л), креатинін-0,290 (N-0,088-0,176мкмоль/л), сечовина-9,82 (N-3,3-8,3ммоль/л), глюкоза-6,9 (N-3,3-5,5ммоль/л), тропоніновий тест позитивний. Ревмопроби: серомукоїди-0,404 (N-0,100-0,200у.од.), С-реактивний протеїн - 36 (N<6мг/мл), АСЛО-200 (N<200 МО/мл), ревматоїдний фактор від'ємний. Загальний аналіз сечі: колір солом'яно-жовтий, прозора, реакція кисла, білок-0,033 г/л, еритроцити-5-6 (N-0 в п/з), лейкоцити-6-8 (N-6-8 в п/з), циліндри: гіалінові-1-2 (N-0 в п/з), гіаліново-крапельні-4-6 (N-0 в п/з), слиз ++.

#### **Результати патологоанатомічного розтину**

Згідно з протоколом розтину встановлено патологоанатомічний діагноз:

1. Дифузний інфекційно-алергічний міокардит.
2. Гідроперикард (200мл). Набряк-набухання головного мозку. Бура індурація легень. Мускатна печінка. Гострі ерозії шлунка.
3. Хронічний бронхіт. Емфізема легень. Хронічний панкреатит.

Клініко-патологоанатомічний епікриз: причиною смерті хворого П., 43р. стала серцева недостатність на ґрунті дифузного інтерстиційного міокардиту, латентно перебігаючого, підгостра форма, з порушенням скоротливості міокарду, слабкість серцевої діяльності (фракція викиду лівого шлуночка 12%), застійне венозне повнокров'я по великому та малому колах кровообігу. Константовано розходження клінічного та патологоанатомічного діагнозів по основному захворюванню, а саме: по характеру патологіч-



ного процесу у міокарді. Причина розходження - важкий стан хворого та короткотривале перебування у стаціонарі.

Проте, в процесі підготовки до клініко-патанатомічної конференції, через сумніви щодо інфекційно-алергічного міокардиту (нетиповий перебіг захворювання, інфекціоністом заперечено наявність міокардиту), а також результатів автопсії (буре забарвлення міокарду з жовтавим відтінком, збільшена маса печінки (до 1700 г), жирове переродження гепатоцитів (мускатна печінка), ознаки хронічного панкреатиту, а також - гострі ерозії шлунку) - частину зразків міокарда лівого шлуночка було передано в інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) для гістологічного та гістохімічного дослідження. Отримані результати були потрактовані акад. НАМН України, проф. Д. Д. Зербіно. Іншу частину автопсійного матеріалу було опрацьовано в лабораторії електронної мікроскопії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Результати додаткового гістологічного та гістохімічного досліджень автопсійного міокарда: в некроптатах міокарда виявлено значний набряк стромы, фрагментацію та дисоціацію КМЦ (рис. 1, 2) без ознак міокардиту.

Результати електронно-мікроскопічного дослідження зразків міокарда, отриманих при автопсії: виявлено дисоціацію КМЦ через виражений набряк інтерстицію. Значна кількість ядер КМЦ містить агрегований гетерохроматин як передвісник їх апоптозу (рис. 3). Виявлено, також, внутрішньоклітинні множинні краплі жиру (рис. 4, 6) і гранули ліпофусцину (рис. 3, 4), що є характерним для хронічного ураження міокарда алкоголем.

На підставі отриманих результатів гістологічного та електронно-мікроскопічного дослідження міокарда, зокрема виявлення жирової дегенерації КМЦ при відсутності запальних змін в інтерстиції (відсутність інфільтрації стромы міокарда лейкоцитами, плазматичними клітинами і макрофагами) і наявності вираженого дифузного набряку інтерстицію та дисоціації КМЦ (ознаки гострої алкогольної інтоксикації спричиненої надмірною дозою алкоголю за 3 дня до смерті), - на клініко-патанатомічній конференції було діагностовано: Токсичну (алкогольну) кар-

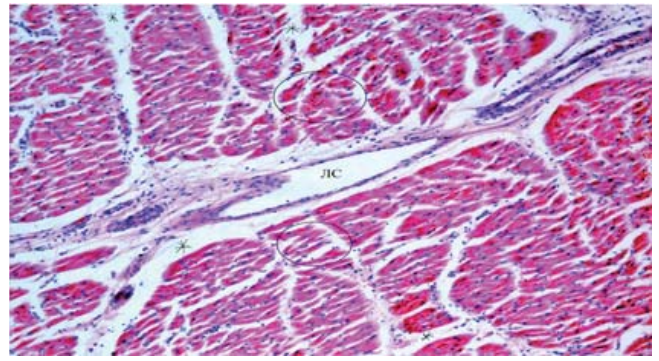


Рис.1

Значний набряк стромы міокарда (\*), фрагментація КМЦ (О), дилатація лімфатичної судини (ЛС).  
Пацієнт П., 43 р. Д-з: АКМП. Збільш.  $\times 100$

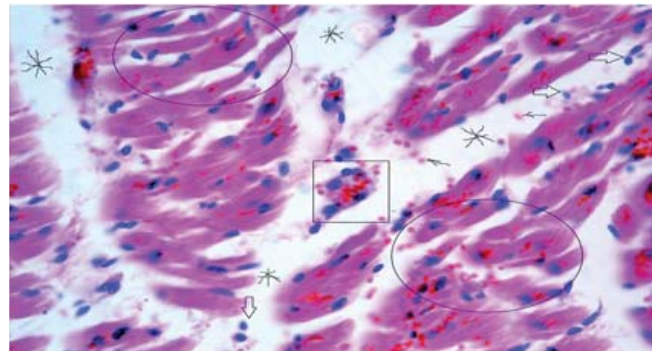


Рис.2

Фрагментація і дисоціація КМЦ (О). Набряк стромы (\*). Стаз еритроцитів в капілярі (□). Наявність ядер КМЦ в стромі (=>), як ознака вогнищевих некрозів. Вихід еритроцитів в строму (→). Цей же випадок.  
Збільш.  $\times 400$

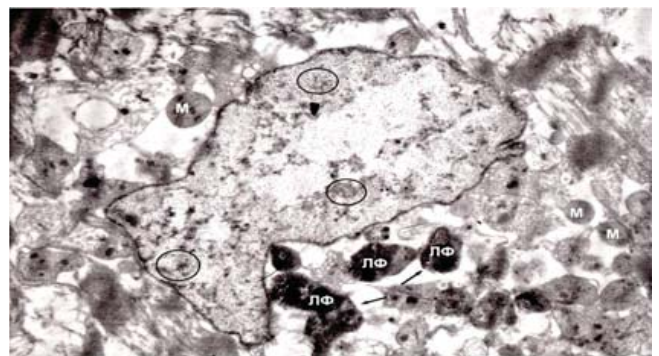


Рис.3

Фрагмент КМЦ. Конденсація ядерного хроматину (О), характерна для гібєрнації клітин і початку їх апоптозу. Скупчення ліпофусцину (ЛФ) у навокоядерній зоні (→). Наявність дрібних, осміофільних мітохондрій (М), характерних для апоптозних КМЦ. Цей же випадок. Збільш.  $\times 30000$

діоміопатію. Гідроперикард. Кардіогенний шок. Систолічна дисфункція лівого шлуночка, важка форма (ФВ-12%). Гепатомегалія з ознаками хронічного алкогольного стеатогепатиту. Хронічний панкреатит. Ерозивний гастрит.

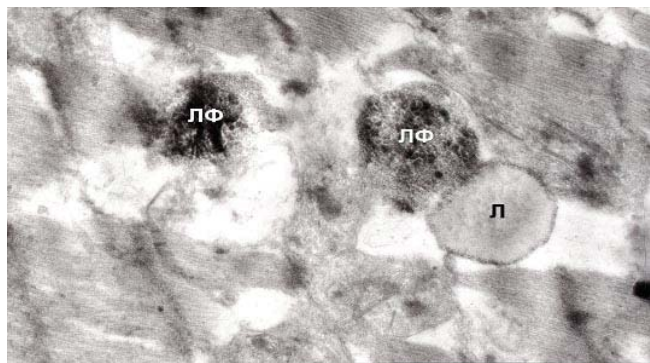


Рис.4

Характерним для АКМП є збільшення кількості гранул ліпофусцину (ЛФ) і ліпідних крапель (Л) в кардіоміоцитах. Цей же випадок. Збільш.  $\times 45000$

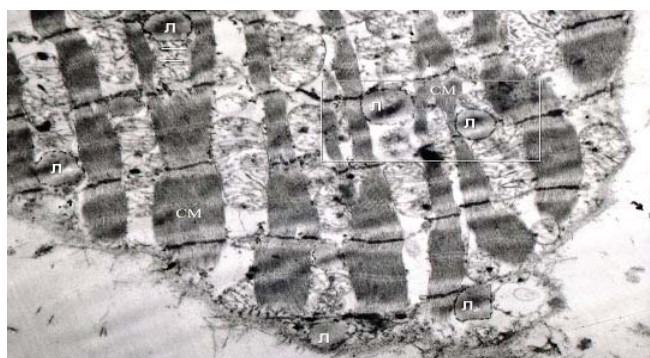


Рис.5

Фрагмент КМЦ з множинними ліпідними краплями (Л). Фрагментація і стоншення саркомерів (СМ), як компонентів міофібрил (→). Цей же випадок. Збільш.  $\times 15000$

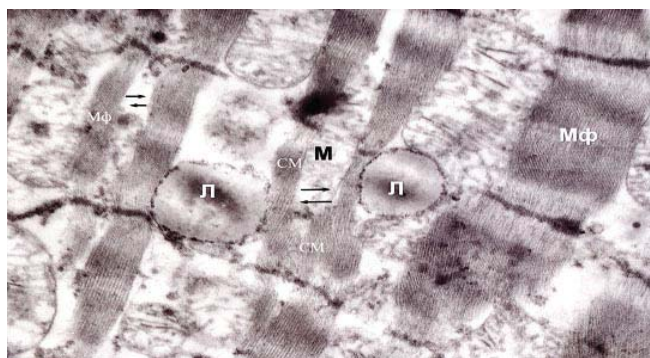


Рис.6

Фрагмент попереднього КМЦ: наявність ліпідних крапель (Л), деструкція (→) деяких саркомерів (СМ) міофібрил (МФ), у порівнянні із поодинокими "широкими" саркомерами частково збережених МФ. Цей же випадок. Збільш.  $\times 30000$

Підставою для діагностики АКМП були анамнестичні дані щодо зловживання пацієнтом алкоголем, ознаки різко зниженого вольтажу зубців ЕКГ і перевантаження правих відділів серця, ЕхоКГ ознаки помірної гіпертрофії стінок лівого шлуночка, дифузна гіпокінезія міокарда і різко знижена ФВ ЛШ (12%). Велике значення

мали результати автопсії: "буре" забарвлення міокарда з жовтим відтінком, збільшена маса печінки та жирове переродження гепатоцитів (мускатна печінка), хронічний панкреатит і гострі ерозії шлунку. Результати гістологічного, гістохімічного та електронно-мікроскопічного дослідження міокарду підтвердили підозру щодо наявності АКМП: дисоціація кардіоміоцитів, набряк інтерстицію, ознаки гібернації кардіоміоцитів, як передвісники їх апоптозу, а також наявність багатьох (2-6) крапель жиру майже в кожному КМЦ.

## Висновок

Надмірне вживання алкоголю є безпосереднім фактором ризику розвитку АКМП, яка, на жаль, рідко діагностується в медичних закладах України. Наведений вище клінічний випадок є підтвердженням складності постановки діагнозу АКМП. Подібність клінічних проявів, ЕКГ змін та ЕхоКГ - ознак АКМП з симптоматикою ІХС, міокардитів та дилатаційною кардіоміопатією, зумовлює те, що значний відсоток АКМП фігурує під маскою вказаних захворювань, і суттєво ускладнює боротьбу з алкоголізмом. Лише добре зібраний анамнез щодо тривалості та кількості вживання алкоголю і поглиблене вивчення його токсичного впливу на серце, а також пошук нових і вдосконалення вже існуючих методів діагностики АКМП, допоможе покращити профілактику і вчасне виявлення цього поширеного але "непрестижного" серед цивілізованого суспільства захворювання. За даними ультраструктурного дослідження встановлено, що при АКМП відбувається жирове переродження більшості кардіоміоцитів, їх гібернація, ліпоапоптоз та дисоціація, що призводить до гіпокінезії міокарда (за даними Ехо-КГ) і гострої або хронічної серцевої недостатності.

## Література

1. Артемчук А.Ф. Фактическая распространенность состояния алкогольной зависимости в Украине / А.Ф. Артемчук // Український вісник психоневрології. - 2001. - №1. - С. 71-78.
2. Вашкинел В.К. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека / В.К. Вашкинел, М.Н. Петров. - Ленинград, 1982. - 282 с.
3. Грудцын Г.В. Алкогольное поражение сердца. Кардиология / Г.В. Грудцын, Е.А. Батыралиев, Э.С. Дроздов. -



- Москва, 1988. - 188 с.
4. Дзяк В.Н. Алкогольная кардиомиопатия / В.Н. Дзяк, Р.И. Микунис, А.М. Скупник. - К.: Здоров'я, 1980. - 208 с.
  5. Єлисєєв В.Г. Атлас мікроскопічного і ультрамікроскопічного строєння кліток тканин і органів / В.Г. Єлисєєв, Ю.І. Аронасьєв. - Москва, 1970. - 400 с.
  6. Ростомян М.А. Ультраструктура кліток крові / М.А. Ростомян, К.С. Абрамян. - Єреван, 1975. - 78 с.
  7. Алкогольная и дилатационная кардиомиопатия. Правомочен ли знак равенства? / Терещенко С.Н., Жиров И.В., Коталева Е.А., Малиниченко Е.В. // Кардиология. - 2008. - №3. - С. 93-96.
  8. Dec G.M. Idiopathic dilated cardiomyopathy / G.M. Dec, V. Fuster // N. Engl. J. Med. - 1994. - 331. - P. 1564-1575.
  9. Zuker-Franklin D. Atlas of blood cells (Function and pathology) / D. Zuker-Franklin. - Philadelphia, 1988. - 474 p.
  10. Mariann R. Alcoholic cardiomyopathy Incidence, clinical characteristics and pathophysiology / R. Mariann // CHEST. - 2002. - 121. - P. 1635-1638.
  11. Alcohol consumption idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study / McKenna C., Cold M., McCann H. [et al.] // Eur Heart J. - 2000. - 135. - P. 833-837.