



ТОКСИНЫ И СЕРДЦЕ: СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Г.Г. Бедельбаева, Е.Б. Ужегова, Б.Б. Камалова, Н.С. Мусина

Национальный медицинский университет, Казахстан, Алматы. E-mail: bedelbaeva@mail.ru

УДК: 616.12:577

■ **Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, этанол, кокаин, кокаэтилен.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Г.Г. Бедельбаева, Е.Б. Ужегова, Б.Б. Камалова, Н.С. Мусина. Токсины и сердце: стратификация кардиоваскулярного риска. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 423–426.

В статье приводятся современные представления о влиянии этанола, кокаина и кокаэтилена на сердечно-сосудистую систему, возможности определения и оценки риска кардиоваскулярных событий. Прогнозирование риска вероятных кардиоваскулярных осложнений имеет стратегическое значение для системы профилактических мероприятий и тактики ведения больных.

TOXINS AND THE HEART: STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK

G.G. Bedelbayeva, E.B. Uzhegova, B.B. Kamalova, N.S. Musina

National Medical University, Kazakhstan, Almaty

■ **Key words:** cardiovascular system, ethanol, cocaine, cocaethylene.

FOR REFERENCES. G.G. Bedelbayeva, E.B. Uzhegova, B.B. Kamalova, N.S. Musina. Toxins and the heart: stratification of cardiovascular risk. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 423–426.

The article describes modern concepts of influence of ethanol, cocaine and cocaethylene on the cardiovascular system, possibilities of identification and risk assessment of cardiovascular events. Prognosing the risk of probable cardiovascular complications has a strategic importance for the system of preventive measures and tactics of patient management.

Множество токсических веществ, в том числе используемых значительной частью населения, могут оказывать серьезное воздействие на сердце, поэтому очень важно понимать механизмы, с помощью которых эти вещества повреждают сердечно-сосудистую систему.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах Европейского союза с употреблением алкоголя ежегодно связано около 120 000 случаев преждевременной смерти – каждый 7-й случай среди мужчин и каждый 13-й среди женщин [2]. И хотя прием небольшого количества алкоголя, обычно определяемого как 2–7 порций (drinks) в неделю, играет положительную роль в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), употребление избыточных объемов алкоголя имеет противоположный эффект. Потребляемый в очень большом количестве ЭТАНОЛ может привести к систолической и/или диастолической дисфункции, системной артериальной гипертензии (АГ), стенокардии, нарушением ритма и даже внезапной сердечной смерти (ВСС).

Влияние этанола на структуру и функцию кардиомиоцитов. Алкоголь повреждает миокард с помощью различных механизмов [3]:

1. Прямые токсические эффекты:

- разобщение процессов возбуждение-сокращение;
- снижение задержки кальция в саркоплазматическом ретикулуме;

- ингибирование АТФ-зависимого Na⁺/K⁺-насоса;
- снижение эффективности окислительного фосфорилирования в митохондриях;
- ухудшение утилизации энергетических субстратов;
- повышение синтеза интерстициальных/внеклеточных белков.

2. Токсический эффект метаболитов:

- ацетальдегид;
- этилэферы.

3. Дефицит минералов и витаминов:

- тиамин;
- селен.

4. Электролитные расстройства:

- гипомagneзиемия;
- гипокалиемия;
- гипофосфатемия.

5. Токсические добавки:

- кобальт;
- свинец.

Во-первых, этанол и его метаболиты, например ацетальдегид и уксусная кислота, могут оказывать прямое токсическое действие на миокард. Во-вторых, дефицит определенных витаминов (в частности, тиамина), фосфора или калия), иногда развивающийся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, могут опосредованно влиять на функцию миокарда. В-третьих, определенные вещества, добавляемые в алкогольные



напитки, например, свинец (часто обнаруживаемый в самогоне) или кобальт, могут быть токсичны для миокарда.

Этанол разобщает процесс возбуждения-сокращения, блокирует окислительное фосфорилирование в митохондриях и сократимость миокарда путем ухудшения функций клеточной мембраны, саркоплазматического ретикулума, митохондрий и сократительных белков. При электронном микроскопическом исследовании препаратов сердца животных, короткое время получавших большие дозы этанола, эквивалентные тяжелому злоупотреблению, выявили расширенный эндоплазматический ретикулум и сморщенные митохондрии с фрагментацией крист и заполненными гликогеном вакуолями. При длительном злоупотреблении этанолом становятся видимыми процессы дегенерации миофибрилл и заместительного фиброза. В дополнение к действию алкоголя на сократительный аппарат миокарда эпизодическое или постоянное злоупотребление нарушает и процессы синтеза белка миофибрилл. С помощью микроскопического исследования сердца людей, злоупотреблявших алкоголем, выявлены накопление коллагена во внеклеточном матриксе и избыток межмолекулярных соединений.

Влияние этанола на функционирование сердца. Постоянное злоупотребление алкоголем может привести к диастолической и/или систолической дисфункции. При этом диастолическая дисфункция, в основном, не проявляющаяся клинически, ассоциируется с интерстициальным фиброзом миокарда. У 50 % лиц, употребляющих алкоголь в больших количествах, во время эхокардиографии (ЭхоКГ) выявляют гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) при отсутствии симптомов. При доплерографии обнаруживается увеличение времени релаксации, уменьшение ранней пиковой скорости диастолы и замедление нарастания раннего диастолического потока – все признаки начинающейся диастолической дисфункции ЛЖ. Возможно также повышение давления пассивного или активного наполнения ЛЖ.

Этанол может вызвать у здорового человека даже при потреблении в небольших количествах такую же бессимптомную систолическую дисфункцию ЛЖ. Не менее 30 % бессимптомных больных хроническим алкоголизмом имеют признаки диастолической дисфункции ЛЖ на ЭхоКГ. В случае продолжения потребления алкоголя у данной категории больных часто развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), обусловленная дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Вероятность развития кардиомиопатии (КМП) пропорциональна количеству употребленного в течение жизни алкоголя. Большая часть мужчин, у которых развилась этанол-индуцированная КМП, употребляли более 80 грамм этанола в день в течение как минимум 5 лет. Женщины более чувствительны к кардиотоксическому действию этанола: ДКМП развивается при потреблении меньшего количества алкоголя ежедневно и за меньший период времени, чем у мужчин.

В случае отказа от алкоголя систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ часто улучшаются,

и чем раньше больной откажется от алкоголя, тем лучше будет эффект. Даже у лиц с тяжелой, клинически выраженной алкогольной, ДКМП возможно некоторое улучшение систолической функции ЛЖ и уменьшение симптомов сердечной недостаточности (СН) в случае полного отказа или даже уменьшения потребления алкоголя. Это улучшение проявлялось, в основном, через 6 месяцев после прекращения приема, но сохранялось в течение 2 лет наблюдения.

Но у некоторых лиц, злоупотребляющих алкоголем, не развивается ДКМП, что свидетельствует об индивидуальной чувствительности к кардиотоксическим эффектам этанола. Результаты некоторых исследований позволили предположить, что определенную роль играет полиморфизм гена АПФ. У лиц, гомозиготных по делеции этого гена (генотип DD), обнаружен повышенный уровень АПФ в плазме крови и ткани сердца. Даже не употребляя алкоголь, эти лица имеют повышенный риск развития ГМЛЖ и идиопатической ДКМП [4].

Этанол и системная артериальная гипертензия. По экспертным оценкам, роль этанола в развитии артериальной гипертензии (АГ) актуальна для 11 % мужчин. Лица, потребляющие более 2 порций алкоголя ежедневно, имеют в 1,5–2 раза большую вероятность развития АГ, по сравнению с непьющими лицами [5]. Данный эффект дозозависим и наиболее выражен, если ежедневное потребление алкоголя превышает 5 порций (т. е. 30 грамм этанола) [6]. Исследования показали, что этанол повышает уровни катехоламинов, ренина и альдостерона в плазме, каждый из которых может вызвать системную вазоконстрикцию. У людей с этанол-индуцированной гипертензией прекращение потребления алкоголя часто нормализует артериальное давление (АД).

Этанол и обмен липидов. Потребление алкоголя замедляет окисление жирных кислот в печени, что стимулирует синтез триглицеридов и выделение в кровь холестерина липопротеидов очень низкой плотности. В связи с этим, злоупотребление алкоголем часто вызывает гипертриглицеридемию. Кроме того, могут повыситься и сывороточная концентрация общего холестерина, и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Регулярное потребление этанола приводит к повышению и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [7].

Этанол и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Злоупотребление алкоголем сопряжено с повышенным риском атеросклероза коронарных артерий (КА), что проявляется ростом заболеваемости и смертности от ССЗ. Это повышение обусловлено наличием у лиц, злоупотребляющих алкоголем, АГ, ГМЛЖ с сопутствующей систолической и/или диастолической дисфункцией и гипертриглицеридемией. Кроме того, часто к употреблению алкоголя добавляется курение. Однако, легкое и умеренное употребление алкоголя (от 2 до 7 порций в неделю) снижает риск ССЗ и смертности, как у мужчин, так и у женщин. К числу благоприятных эффектов относят: повышение сывороточных концентраций ХС ЛВП и аполипопротеида AI, снижение агрегации тромбоцитов, снижение концентрации фибриногена сыворотки, повышение антиокислительной активности



благодаря фенольным и флавоноидным компонентам красного вина, усиление фибринолиза за счет повышения концентрации эндогенного тканевого активатора плазминогена (ТАП) и одновременного снижения активности эндогенного ингибитора активатора плазминогена (ИАП) [7].

Результаты некоторых исследований показали, что кардиопротективный эффект потребления умеренного количества этанола присутствует только у лиц с повышенным риском ИБС (например, старше 50–60 лет, мужчин с уровнем ХС ЛНП >200 мг/дл или женщин с множественными факторами риска атеросклероза). В других исследованиях выявили, что потребление алкоголя в малых или умеренных количествах обуславливает снижение риска как у мужчин, так и у женщин, больных сахарным диабетом [8].

У лиц без заболеваний сердца снижение сердечно-сосудистой смертности, связанное с умеренным потреблением алкоголя, в значительной степени обусловлено снижением риска внезапной сердечной смерти (ВСС). В исследовании Physicians Health Study среди свыше 21 тыс. чел., потреблявших 2–4 или 5–6 порций алкоголя в неделю, риск ВСС отмечался значительно ниже (относительный риск 0,40 и 0,21 соответственно), по сравнению с теми, кто очень редко или никогда не употреблял алкоголь. Однако, злоупотребление алкоголем (т. е. ≥ 6 порций в день) и запойное пьянство связаны с повышенным риском развития ВСС.

У выживших после инфаркта миокарда (ИМ) умеренное употребление алкоголя приводит к снижению показателей смертности в последующий период [9]. Но в период острой фазы ИМ предшествовавшее употребление этанола не показало положительного эффекта в отношении размера инфаркта либо вероятности развития аритмии или СН.

Этанол и нарушения ритма. Потребление этанола чаще всего связано с предсердными и желудочковыми экстрасистолами, наджелудочковой тахикардией (НЖТ), трепетанием предсердий (ТП), фибрилляцией предсердий (ФП), желудочковой тахикардией (ЖТ) или фибрилляцией желудочков (ФЖ). Наиболее частая индуцированная аритмия – ФП. Этанол играет этиологическую роль более чем в 30 % новых случаев ФП, у лиц моложе 65 лет его участие возможно в 70 % случаев. Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) лиц без кардиоваскулярной патологии показал, что этанол повышает предрасположенность к индукции трепетания или фибрилляции предсердий.

Возможны несколько механизмов проаритмогенного эффекта алкоголя. Многие лица, потребляющие алкоголь, имеют сопутствующие предрасполагающие факторы, в том числе курение, электролитные нарушения, изменения метаболизма, гипертензию и апноэ во сне. Прием значительного количества алкоголя вызывает диурез, который сопровождается потерей натрия, калия и магния. При наличии интерстициального фиброза миокарда, гипертрофии желудочков, КМП или автономной дисфункции риск аритмии значительно возрастает.

Этанол и внезапная сердечная смерть. Злоупотребление алкоголем связано с повышенным

риском внезапной смерти независимо от наличия или отсутствия ИБС. Частота этанол-индуцированной внезапной смерти увеличивается с возрастом и с количеством выпитого алкоголя. Например, ежедневное потребление более 80 г этанола ассоциировано с трехкратным повышением смертности, по сравнению с ежедневным потреблением меньшего количества.

Вместе с ростом зависимости от **кокаина** растет и число связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В одном из обзоров, включившем 10085 взрослых в возрасте 18–45 лет, 25 % нефатальных ИМ вызваны приемом кокаина [10]. Причины кокаин-индуцированной ишемии миокарда могут заключаться в повышении потребности миокарда в кислороде в условиях недостаточной его доставки, выраженной вазоконстрикции КА и повышенной агрегации тромбоцитов с формированием тромба.

В результате симпатомиметического действия кокаин обуславливает главные причины повышения потребности миокарда в кислороде: увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), повышает сократимость ЛЖ и напряжение его стенок. В тоже время применение даже малых доз вещества вызывает вазоконстрикцию эпикардальных КА, что снижает кровоснабжение миокарда при росте его потребностей. Кокаин вызывает вазоконстрикцию нормальных КА, особенно усиливая этот эффект в узком просвете КА в местах поражения. Таким образом, прием кокаина при наличии атеросклеротических бляшек в КА имеет особенно высокий риск развития ишемических событий. Кокаин-индуцированный спазм венечных артерий обусловлен преимущественно стимуляцией α -адренорецепторов, так как снимается фентоламином (антагонист α -адренорецепторов) и усиливается пропранололом (антагонист β -адренорецепторов). Кроме этого, кокаин обуславливает повышение продукции клетками эндотелия эндотелина (мощный вазоконстриктор) и снижение продукции оксида азота (мощный вазодилататор), что также способствует вазоконстрикции.

Под влиянием кокаина происходит также повышение уровня внутриклеточной концентрации кальция, что может привести к поздней деполяризации и развитию желудочковых аритмий. Уменьшается активность парасимпатического отдела нервной системы и, таким образом, снижается вариабельность сердечного ритма. Описывают следующие клинические формы кокаин-индуцированных аритмий: синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, суправентрикулярная тахикардия, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярный ритм, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, асистолия, аритмия по типу «torsades de pointes», синдром Бругада (блокада правой ножки пучка Гиса и элевация сегмента ST в отведениях V1, V2, V3).

Применение кокаина связано и с повышенной активацией и агрегацией тромбоцитов, а также повышенной концентрацией ИАП, что способствует росту тромба. Предшествующий атеросклероз КА, обнаруживаемый на аутопсии лиц, длительно употреблявших кокаин, может провоцировать начало образования



тромба. В исследованиях *in vitro* показано, что кокаин вызывает структурные аномалии эндотелиально-клеточного барьера, повышая его проницаемость для ХС ЛНП и стимулируя синтез адгезивных молекул (что способствует миграции лейкоцитов), каждый из перечисленных факторов ассоциирован с повышенным риском атерогенеза. ССО, ассоциированные с кокаин-индуцированными ишемией или ИМ, относительно редкие желудочковые аритмии (4–17 %), ХСН (5–7 %) и летальный исход (<2 %). Такая небольшая частота осложнений связана с отчасти с молодым возрастом больных и отсутствием многососудистого поражения КА [11].

У лиц, сочетающих во времени прием кокаина и алкоголя, происходит их печеночная трансэтерификация с образованием уникального метаболита – **кокаэтилена**, которое часто обнаруживается на

аутопсии лиц, умерших предположительно в результате кокаино-этанольной интоксикации. Аналогично кокаину кокаэтилен блокирует обратный захват допамина в синаптической щели, вероятно усиливая системный токсический эффект кокаина. В экспериментах на животных кокаэтилен показал большую способность приводить к летальному исходу, чем кокаин.

Таким образом, для сердечно-сосудистой системы при злоупотреблении этанола и кокаина характерны острые расстройства микроциркуляции и явления кардиосклероза при невысокой выраженности атеросклероза артерий. Нередки признаки фибрилляции сердца и дистрофических повреждений кардиомиоцитов, что заставляет предполагать существование кардио-миопатии. Поэтому исключение злоупотребления алкоголем и кокаином предотвратит кардиоваскулярные события.

References

- [1] Libbi P., Bonou R.O., Manna D.L., Zayps D.P., Oganov R.G. eds. *Bolezni serdca po Braunval'du* [Heart disease in Braunwald] : ruk. po serdechno-sosudistoy medicine. Moscow : Rid E'lsiver, 2010. 624 p. (in Russian).
- [2] *Alkohol' i zdorov'e – doklad o situacii v 35 evropeyskih stranah, 2013 g.* [Alcohol and health – report on the situation in 35 European countries, 2013] : [electronic resource]. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2013/status-report-on-alcohol-and-health-in-35-european-countries-2013>. (in Russian).
- [3] Lucas D.L., Brown R.A., Wassef M., Giles T.D. Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 45, № 12, pp. 1916–1924.
- [4] Fernández-Solà J., Nicolàs J.M., Oriola J., Sacanella E., Estruch R., Rubin E., Urbano-Márquez A. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 2002, vol. 137, № 5, pp. 321–326.
- [5] Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular disease—more than one paradox to consider. Alcohol and hypertension: does it matter? Yes. *J Cardiovasc Risk*, 2003, vol. 10, № 1, pp. 21–24.
- [6] Thadhani R., Camargo C.A.Jr., Stampfer M.J., Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med*, 2002, vol. 162, № 5, pp. 569–574.
- [7] Jensen M.K., Mukamal K.J., Overvad K., Rimm E.B. Alcohol consumption, Taq1B polymorphism of cholesteryl ester transfer protein, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease in men and women. *Eur Heart J*, 2008, vol. 29, № 1, pp. 104–112.
- [8] Knott C., Bell S., Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*, 2015, vol. 38, № 9, pp. 1804–1812.
- [9] Biyik I., Ergene O. Alcohol and acute myocardial infarction. *J Int Med Res*, 2007, vol. 35, № 1, pp. 46–51.
- [10] Carrillo X., Fernandez-Nofrerias E., Rodriguez-Leor O., Bayes-Genis A. Is cocaine-associated acute myocardial infarction the same as myocardial infarction associated with recent cocaine consumption? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014, vol. 67, № 11, pp. 964–965.
- [11] Lippi G., Plebani M., Cervellini G. Cocaine in acute myocardial infarction. *Adv Clin Chem*, 2010, vol. 51, pp. 53–70.

Поступила 29.06.2018