

Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатииКобалава Ж. Д.¹, Лазарев П. В.¹, Гончаров А. С.²

Дилатацию полости левого желудочка сердца и снижение его сократительной способности с последующим развитием сердечной недостаточности на фоне длительного избыточного потребления спиртосодержащих напитков принято называть алкогольной кардиомиопатией (АКМП). В развитии указанной патологии значительную роль играют непосредственное токсическое действие этанола и его метаболитов на миокард, нейроэндокринные нарушения, другие проявления алкогольной болезни и генетическая предрасположенность. Целью настоящего обзора является изучение современных представлений о механизмах развития и естественном течении АКМП, в частности, особое внимание уделено обсуждению доз алкоголя, необходимых для появления симптомов болезни и ее обратного развития. Приведены актуальные данные в отношении обследования, направленного на подтверждение факта злоупотребления алкоголем и исключение альтернативных причин поражения миокарда, а также лечения пациентов и определения прогноза заболевания.

Ключевые слова: токсическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, алкогольная болезнь сердца, этанол.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ГБУЗ ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Лазарев П. В.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-4769-5834, Гончаров А. С. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковых исследований, ORCID: 0000-0002-7221-2710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): spaceman665@gmail.com

АКМП — алкогольная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ДИ — доверительный интервал, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — относительный риск, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация.

Рукопись получена 13.09.2019

Рецензия получена 07.10.2019

Принята к публикации 21.10.2019



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):164–172
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172

**A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy**Kobalava Zh. D.¹, Lazarev P. V.¹, Goncharov A. S.²

Dilatation of the left ventricle cavity and its contractility decrease with the subsequent heart failure development against the background of prolonged excessive alcohol consumption is commonly called alcoholic cardiomyopathy (ACM). The direct toxic effect of ethanol and its metabolites on the myocardium, neuroendocrine disorders, other manifestations of alcoholism and a genetic predisposition play a significant role in the development of this pathology. The purpose of this review is to study modern ideas about the mechanisms of development and course of ACM. In particular, special attention is paid to discussing the doses of alcohol necessary for the onset of symptoms and its regression. Actual data are presented in relation to a survey aimed at confirming alcohol abuse and the exclusion of alternative causes of myocardial injury, as well as treating patients and determining the prognosis.

Key words: toxic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, alcoholic heart disease, ethanol.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava J. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Lazarev P. V. ORCID: 0000-0003-4769-5834, Goncharov A. S. ORCID: 0000-0002-7221-2710.

Received: 13.09.2019 **Revision Received:** 07.10.2019 **Accepted:** 21.10.2019

For citation: Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Goncharov A. S. A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):164–172. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172

Алкоголь является наиболее часто употребляемым токсическим веществом в мире [1]. Примерно 10% взрослого населения экономически развитых стран потребляют спиртосодержащие напитки в избыточном количестве. Вместе с тем, потребление алкоголя является частью культуры многих народов, включая

Россию [2], и может выступать в роли одной из наиболее значимых глобальных социальных и медицинских проблем [3]. В 2017г в Российской Федерации в связи с вредными последствиями употребления алкоголя на профилактический учет было взято 65,9 тыс. человек, что представляет собой более чем дву-

кратное снижение по сравнению с показателями предыдущих лет, однако по-прежнему является недопустимо высокой величиной [4] и ассоциировано с высокими показателями преждевременной смертности [5].

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее распространенных причин развития приобретенной дилатационной кардиомиопатии (КМП), представляющей собой расширение полости и снижение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) неишемического генеза с возможным вовлечением других отделов сердца [6]. Развитие указанных изменений у пациента с подтвержденным анамнезом чрезмерного употребления алкоголя получило название алкогольной кардиомиопатии (АКМП). В широком смысле данный термин может также обозначать обширный спектр сердечно-сосудистых расстройств, развивающихся на фоне острой или хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и рассматриваемых в рамках так называемой алкогольной болезни сердца [7].

Целью настоящего обзора представляется обобщение современных представлений о развитии и патогенезе АКМП, а также методах подтверждения диагноза, лечения и определения прогноза.

Эпидемиология

Распространенность АКМП среди лиц с дилатационной КМП может составлять от 23% до 66% в зависимости от уровня алкоголизации населения, если считать диагностическим критерием потребление свыше 80 г этанола в сут. в течение более чем 5 лет, однако при использовании других критериев злоупотребления алкоголем частота выявления данного заболевания может сильно отличаться [1]. Как правило, указанная патология чаще встречается у мужчин среднего возраста [8].

При изучении АКМП в рамках исследования глобального бремени болезней в 2015г было подсчитано, что это заболевание может ежегодно являться причиной 81600 смертей в мире [9]. Согласно последним эпидемиологическим данным, алкоголь вносит существенный (6,3%) вклад в общее количество случаев смерти от КМП. Выявлена значительная гетерогенность уровня смертности от АКМП: в России отмечаются наибольшие значения данного показателя (163,8 случая на 1 млн населения в год), существенно превышающие аналогичные цифры для большинства других стран и регионов [10]. Причиной отличий в эпидемиологии АКМП может являться разный характер употребления спиртосодержащих напитков в отдельных странах, например, частота запойного потребления алкоголя [5, 11]. К тому же, имеют место недостаточное сообщение об указанной патологии в качестве причины смерти (примерно в каждой второй стране мира), а также вынесение неправильных

суждений (до двух третей зарегистрированных случаев) о наличии и степени выраженности АКМП. Это обусловлено низкой частотой выполнения аутопсий во многих странах, стигматизацией лиц с алкогольной интоксикацией, а также отсутствием четких диагностических критериев для верификации данного заболевания [10, 12].

Частота обнаружения АКМП у лиц, проходящих лечение по поводу алкогольной зависимости, обычно равна 21-32% [13]. При анализе медицинских данных жителей Калифорнии в возрасте ≥ 21 года ($n=14727591$), 1,8% лиц, имевших документированное злоупотребление алкоголем, имели более высокую вероятность развития застойной СН (относительный риск (ОР) 2,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,29-2,39; $p<0,0001$) [14]. Количество госпитализаций с диагнозом АКМП в Соединенных Штатах Америки (США) составляет 2834 случая в год, а средняя внутрибольничная летальность от данного заболевания равна 4,5% [15].

Общим ограничением для исследований по изучению эпидемиологии и прогноза АКМП является анамнестический характер о количестве и видах потребляемого алкоголя [1] в отсутствие доступного документального подтверждения. Распространенность данного заболевания может быть гораздо выше из-за сложности выявления доклинических бессимптомных стадий [2].

Количество алкоголя и вероятность развития СН и АКМП

В США и европейских странах среднесуточной нормой потребления алкоголя для женщин считается один стандартный “дринк”, равный 10-14 г этанола, а для мужчин допустимое количество равняется двум дринкам [3, 16].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии умеренного потребления алкоголя на риск развития СН [17]. Так, при наблюдении 14629 участников эпидемиологического исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) без признаков клинически выраженной СН в течение 24 лет развитие данного заболевания отмечалось у 1271 мужчины и 1237 женщин. Лица мужского пола, потреблявшие до 7 стандартных дринок в нед., имели меньшую вероятность развития СН (ОР 0,80, 95% ДИ 0,68-0,94, $p=0,006$) по сравнению с теми, кто не употреблял алкоголь [18]. В метаанализе 8 проспективных исследований ($n=202378$, 6211 случая СН) также отмечен положительный эффект малого и умеренного употребления алкоголя (3-10 дринок в нед.) на риск возникновения СН (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78-0,93) по сравнению с лицами, не употреблявшими спиртосодержащих напитков [19]. Среди 6973 пациентов с хронической СН, участвовавших в исследовании GISSI-HF, умеренное употребление вина ассо-

цировалось с лучшим качеством жизни, меньшим количеством симптомов депрессии и низким уровнем биомаркеров воспаления при отсутствии негативного влияния на клинические исходы [20].

Благоприятное воздействие небольших доз алкоголя на общую смертность было недавно показано в метарегиональном анализе 87 исследований (n=3998626), в котором зависимость риска летального исхода от количества выпиваемого спиртного имела форму J-кривой, а наименьший риск отмечался у лиц, потреблявших в среднем 1,3–24,9 г этанола в сут. (ОР 0,86; 95% ДИ 0,83–0,90) или эпизодически (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79–0,89). Вместе с тем, после проведения многофакторного анализа с учетом возможных причин отказа от алкоголя данный протективный эффект терял статистическую значимость (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,07). Отсутствие снижения смертности среди лиц, употреблявших алкоголь, также было продемонстрировано после исключения из анализа исследований низкого качества с большим количеством вероятных систематических ошибок [21].

В одном из наиболее крупных методически выполненных анализов, включившем 599912 лиц, употреблявших спиртные напитки (40310 случаев смерти, 39018 случаев сердечно-сосудистых заболеваний, 5,4 млн человеко-лет), по мере увеличения потребления алкоголя наблюдалось линейное нарастание риска СН (ОР 1,09 при увеличении приема этанола на 100 г в нед.; 95% ДИ 1,03–1,15), а также других сердечно-сосудистых заболеваний, причем благоприятный эффект малых количеств спиртосодержащих напитков выявлялся лишь для инфаркта миокарда. У лиц в возрасте 40 лет употребление 101–200, 201–350 и >350 г этанола в нед. приводило к снижению средней ожидаемой продолжительности жизни на 6 мес., 1–2 года и 4–5 лет, соответственно, по сравнению с употреблявшими меньшее количество спиртных напитков [22]. При анализе здорового населения экономически развитых стран (n=74612) особенно высокий риск СН наблюдался у мужчин при употреблении >28 стандартных дринок в нед. (ОР 1,45; 95% ДИ 1,09–1,93) [23].

Все перечисленные данные свидетельствуют о том, что несмотря на результаты ряда наблюдательных исследований говорить о пользе употребления различных количеств алкоголя неправомерно [24].

АКМП в настоящее время считается самостоятельным заболеванием, хотя существует мнение, согласно которому этанол является лишь триггером или веществом, способствующим развитию дилатации ЛЖ, вызванной другими причинами [1], поскольку не у всех лиц, потребляющих избыточное количество алкоголя, наличие данной вредной привычки ассоциируется с развитием АКМП.

Экспериментальные исследования, демонстрировавшие негативное влияние алкоголя на миокард, как

правило, заключались в употреблении здоровыми добровольцами определенной дозы алкогольных напитков и последующем измерении гемодинамических параметров. Среди больных с хроническим алкоголизмом, одновременно имевших нарушения сократимости ЛЖ, несмотря на вазодилатацию и учащение сердечного ритма, увеличение сердечного выброса было гораздо меньшим по сравнению со здоровыми лицами или не наблюдалось совсем [1, 25].

Обычно клинические и доклинические признаки АКМП выявляются при значительном превышении норм употребления алкоголя: у пациентов с данным заболеванием алкогольный анамнез, как правило, прослеживается на протяжении не менее 5 лет с ежедневным потреблением спиртного, превышающим 80–90 г этанола в день [3]. Было установлено, что в качестве порогового уровня потребления алкоголя, с превышением которого резко увеличивается риск развития АКМП, может выступать количество, равное 20 кг алкоголя на кг веса в течение жизни, а субклинические изменения могут развиваться с пересечением порога в 10 кг на кг веса [26].

Важно, что приведенные расчеты порогового уровня не учитывают пол и вес пациента. Считается, что у женщин ввиду более низкой массы тела схожее количество алкоголя проникает в миокард при употреблении меньших доз [1]. Таким образом, лица женского пола в большей степени предрасположены к развитию кардиотоксичности, а появление признаков АКМП у них может наблюдаться при достижении меньшей кумулятивной дозы потребленного алкоголя по сравнению с мужчинами [27].

Патогенез

Этанол, а также его метаболиты — ацетальдегид и ацетат — обладают прямым токсическим действием на миокард. К тому же, у пациентов, длительно потребляющих спиртосодержащие напитки в больших количествах, может развиваться дефицит отдельных витаминов (В1), микроэлементов (селен) и электролитов (магний, фосфор, калий), которые могут вносить небольшой дополнительный вклад в поражение сердечной мышцы. Некоторые алкогольные напитки контаминированы примесями, содержащими свинец или кобальт, хотя следовые количества этих веществ не способны самостоятельно вызвать развитие АКМП [2].

Клиническим доказательством токсического действия этанола на миокард является повышение уровня тропонина, которое может сопровождать алкогольный эксцесс [28]. Механизмы алкогольно-индуцированного повреждения миокарда многообразны [1, 2]: нарушение синтеза белков, изменения токов кальция и чувствительности миофиламентов к нему, усиление оксидативного стресса, укорочение потенциала действия, а также разобщение процессов

сокращения и возбуждения ввиду нарушения передачи внутриклеточных сигналов [29], индукция воспаления [30] и отложение гликогена [31]. Воздействие этанола приводит к нарушению механизмов репарации и репликации кардиомиоцитов, что, в свою очередь, способствует усилению ремоделирования сердечной мышцы [17].

По данным группы отечественных авторов, решающим процессом, ответственным за формирование начальных изменений в миокарде, является изменение липидного состава мембраны клеток миокарда и усиление симпатoadреналового воздействия на сердце [32]. Отмечается снижение числа β 1-адренорецепторов и М-холинопрецепторов, а также активности аденозинциклазы в миокарде, что наряду с увеличением концентрации катехоламинов в плазме оказывает отрицательный инотропный эффект [33].

В недавнем исследовании была установлена модулирующая роль отдельных миокинов (FGF-21, METRNL, IGF-1, миостатин) в развитии алкоголь-индуцированного повреждения миокарда и его последующем восстановлении [34]. У пациентов, страдающих алкоголизмом, отмечается также усиление механизмов апоптоза с участием Bax и Bcl-2, экспрессия которых значительно увеличивается [35]. На крысах, потреблявших высокие дозы алкоголя, было показано клинически значимое повышение активности каспазы-3, являющейся одним из маркеров апоптоза [36].

В последние годы при изучении животных моделей обнаружены дополнительные признаки повреждения митохондрий в виде изменения их мембранного потенциала и активности ферментов дыхательной цепи, а также снижения биосинтеза АТФ [37]. Наблюдалось уменьшение содержания супероксиддисмутазы, метаболитов глутатиона и малонового диальдегида, а также перекисное окисление липидов, повышение образования свободных радикалов, активных форм кислорода. Особую роль может играть активность альдегиддегидрогеназы-2 в митохондриях, осуществляющей превращение токсичного ацетальдегида в ацетат, гиперэкспрессия которой позволяет предотвратить последствия острого и хронического алкогольного повреждения [32, 38].

Внекардиальными процессами, вносящими вклад в развитие рассматриваемой патологии, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1] и нарушение функции эндотелия [39].

Индивидуальная предрасположенность к возникновению АКМП может выражаться в особенностях структуры миокарда или метаболизма алкоголя [1]. Некоторые генетические полиморфизмы ферментов, связанных с превращениями этанола (алкоголь- и альдегиддегидрогеназа), ассоциированы с увеличением риска развития АКМП [1]. Сообщается о более частом выявлении точечных мутаций митохондри-

альной ДНК у пациентов с данным заболеванием, хотя указанные изменения могут быть и следствием вредного воздействия алкоголя [40].

Распространенность редких вариантов 9 генов структурных белков кардиомиоцитов у больных АКМП ($n=141$, 13,5%) была выше, чем у здоровых лиц ($n=445$, 2,9%), но сопоставима с таковой при верифицированной дилатационной КМП ($n=716$, 19,4%). У лиц с АКМП преимущественно (в 9,9% случаев) обнаруживали гены, приводившие к синтезу укороченных цепей белка титина (TTNtv), как и в случае наследственной дилатационной КМП [41]. Есть предположение, что генетический вклад в развитие АКМП является более существенным, чем представляется в настоящий момент [42].

Иммунологические нарушения и воспаление, вероятно, также могут играть роль в патогенезе АКМП: у 30% лиц, избыточно потреблявших алкоголь, при аутопсии выявлялась лимфоцитарная инфильтрация и повышение экспрессии молекул адгезии и человеческого лейкоцитарного антигена в миокарде, а в ряде случаев ХАИ может наблюдаться формирование аутоиммунитета [2, 43]. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, в организме могут синтезироваться антитела к модифицированным ацетальдегидом белкам, оказывающие деструктивное воздействие на миокард [44]. Больные АКМП и СН характеризовались более высокими значениями воспалительных цитокинов и изменениями клеточного иммунитета в сравнении с пациентами с ишемической КМП, причем выраженность этих изменений коррелировала с тяжестью СН и морфофункциональными изменениями сердца [45].

Наконец, при обсуждении возможных путей развития АКМП необходимо помнить о том, что злоупотребление алкоголем может приводить к развитию других сердечно-сосудистых заболеваний, каждое из которых способно вызывать изменения сердечной мышцы: артериальная гипертония, стабильная стенокардия, нарушения ритма сердца. Также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, часто встречаются нарушения липидного обмена, в особенности гипертриглицеридемия, и другие признаки метаболического синдрома [46, 47]. Поражение сердца у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями печени получило название цирротической КМП, характеризующейся повышением сердечного выброса с последующей систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, хотя не все случаи цирротической КМП имеют алкогольный генез [48].

Клинические формы

В отечественной литературе Тареев и Мухин описали три клинических формы АКМП: классическая (проявляется клиникой СН), квазишемическая (кардиалгии в сочетании с изменениями на ЭКГ)

Таблица 1

Лабораторные маркеры АКМП

Название	Интерпретация	Нормализация после прекращения приема алкоголя	Возможность использования для мониторинга абстиненции
Концентрация алкоголя	Острая алкогольная интоксикация	Несколько часов	Да
Средний объем эритроцита	Макроцитоз	3 месяца	Нет
АСТ, АЛТ, АСТ/АЛТ	Алкогольное поражение печени	4 недели	Нет
Угледод-дефицитный трансферрин	Хроническое злоупотребление алкоголем	4 недели	Нет
Этилглюкуронид и этилсульфат	Риск развития алкогольной болезни	2 дня	Да
Фосфатидилэтанол	Риск развития алкогольной болезни	4 недели	Нет
Мозговой натрийуретический пептид	Сердечная недостаточность	Несколько недель	Нет
Тропонин	Острое (чаще) или хроническое повреждение миокарда	Обычно 1-3 дня	Нет

и аритмическая [49]. Можно выделить три стадии развития АКМП: доклиническая (бессимптомная), стадия клинических проявлений и, наконец, развитие хронической СН [3].

Начальные стадии поражения миокарда обычно выявляются при эхокардиографии: сперва это гипертрофия стенок ЛЖ, а затем — его дилатация, происходящая параллельно с истончением межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ [13]. Ранние клинические проявления неспецифичны и могут быть обусловлены, например, нарушениями ритма сердца и изменением уровня артериального давления. Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ при проведении эхокардиографии может наблюдаться у значительного количества (до 30%) лиц, страдающих алкоголизмом, с последующим появлением у части из них симптомов и признаков СН, т.е. одышки, ортопноэ, периферических отеков, чувства сердцебиения, никтурии.

Диагностика

Рутинный скрининг пациентов на предмет избыточного употребления алкоголя на уровне первичного звена оказания медицинской помощи был предложен в качестве метода выявления АКМП и другой алкоголь-ассоциированной патологии [50], поскольку большинство больных успешно скрывает факт злоупотребления алкоголем на ранней стадии заболевания [51]. Считается, что число обращений к врачу и экстренных госпитализаций у пациентов с АКМП выше по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [52].

Сбор анамнеза в отношении вредных привычек больного и его ближайшего окружения должен быть особенно тщательным. В настоящее время наиболее распространены различные методы интервью и опросников вследствие их удобства и дешевизны. Так, мичиганский тест для скрининга алкоголизма — MAST, который состоит из 25 вопросов, обладает чувствительностью до 98%. С помощью более короткого опросника CAGE считается возможным выявление до 81% пациентов, хронически употребляющих

алкоголь [3, 49]. Ввиду появления сведений о наличии характерных для АКМП генетических изменений полезным может оказаться скрининг родственников первой линии, а в некоторых случаях — проведение генетического тестирования [41].

При физическом исследовании обращают внимание на наличие так называемых стигм ХАИ, к которым относятся сосудистые звездочки (телеангиоэктазии), контрактура Дюпюитрена, гинекомастия, ринфима, увеличение околоушных желез, а также малые печеночные признаки, появляющиеся при алкогольном поражении печени, и неврологические расстройства (например, энцефалопатия Вернике) [3, 13].

К лабораторным маркерам избыточного потребления алкоголя (табл. 1) относятся повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), аспартат- и аланинаминотрансферазы с преобладанием первой, а также макроцитоз и углеводдефицитный трансферрин, представляющий собой дефектную форму трансферрина и являющийся наиболее специфичным тестом [53]. Выявление этиловых эфиров жирных кислот в эритроцитах и сыворотке крови актуально лишь в первые сутки после приема алкогольсодержащих напитков и в меньшей степени применимо для выявления хронических форм алкогольной болезни [2]. Определение отдельных фракций ГГТ позволяет предположить наличие абстиненции (повышение только m-ГГТ и s-ГГТ) или продолжающегося приема алкоголя у большинства пациентов [54]. Возможно повышение биомаркеров СН (натрийуретические пептиды) и повреждения миокарда (тропонин) [2].

Эхокардиографическим критерием АКМП является дилатация полости ЛЖ в сочетании со снижением ФВ ЛЖ <45%. Примерно у 50% бессимптомных больных алкоголизмом отмечают эхокардиографические признаки нарушения расслабления ЛЖ при сохраненной сократительной способности. Диастолическая дисфункция ЛЖ в отсутствие дополнительных клинических симптомов и признаков выявляется, как правило, при кумулятивном потреблении ≥ 5 кг алкоголя на кг массы тела [55].

При эндомикардиальной биопсии точное различие идиопатической, хронической воспалительной и алкогольной КМП практически невозможно ввиду схожести микроскопической картины (фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов с изменением структуры ядер) и выполнения Далласских критериев и определения миокардита, предложенного Всемирной ассоциацией сердца [2]. Несмотря на корреляцию тяжести гистологических изменений с выраженностью СН, выполнение эндомикардиальной биопсии для определения как общего прогноза, так и возможного эффекта абстиненции, нецелесообразно. Магнитно-резонансная томография сердца является методом выбора при дифференциальной диагностике с гипертрофической и воспалительной КМП, а также болезнями накопления [2].

Учитывая сложность постановки диагноза АКМП ввиду отсутствия четких лабораторно-инструментальных критериев верификации алкогольного генеза поражения миокарда, обследование пациентов направлено, главным образом, на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями сердца, способными привести к схожей клинической и эхокардиографической картине. Например, всем пациентам с дилатационной КМП неуточненного генеза старше 35 лет должна быть выполнена коронароангиография для исключения стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [6]. Соответственно, АКМП может рассматриваться в качестве диагноза исключения, косвенным подтверждением которого может служить наличие положительной клинической динамики на фоне отказа от употребления алкоголя.

Лечение

Специфические лекарственные средства для терапии АКМП не разработаны. Уменьшение количества потребляемых спиртных напитков или полное воздержание от употребления алкоголя является лучшим способом увеличения выживаемости в популяции лиц с данным заболеванием [56].

Больные АКМП должны получать медикаментозную терапию согласно рекомендациям по лечению СН с низкой ФВ ЛЖ, которая способствует улучшению функции миокарда и прогноза в данной популяции [57]. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральных антикоагулянтов в связи с низкой приверженностью, высокой частотой травм и нарушений функции печени [2].

Наиболее спорным моментом является имплантация внутрисердечных устройств: так, известны ассоциации АКМП с желудочковыми нарушениями ритма и ВСС [58]. С другой стороны, ввиду относительного частого восстановления систолической функции при АКМП часть процедур могут оказаться не вполне обоснованными, что сопряжено с существенными экономическими затратами и нарушением качества жизни пациентов [1, 3].

Пользу может принести использование наружного кардиовертера-дефибриллятора. В серии 127 пациентов с КМП (средний возраст 52,6 лет, исходная ФВ ЛЖ 19%), подтверждавших избыточное потребление алкоголя, ношение такого устройства в течение в среднем 18 часов на протяжении 51 сут. приводило к эффективному срабатыванию у 5,5% пациентов. В дальнейшем у 33% больных было зарегистрировано восстановление систолической функции, а в 23,6% случаев наружный дефибриллятор был заменен на имплантируемое устройство [59].

Ряд препаратов активно изучался на предмет применения с целью лечения алкогольной зависимости. Большинство из них направлены на снижение тяги к потреблению алкоголя: дисульфирам (ингибитор альдегиддегидрогеназы), баклофен (агонист рецепторов гамма-аминомасляной кислоты), габапентин, налтрексон (антагонист опиоидных рецепторов), налмефен (антагонист μ - и δ -опиоидных рецепторов и частичный агонист κ -рецепторов), а также акампрокат [2, 3, 13]. Подробное сравнение данных медикаментов находится за рамками настоящего обзора, однако следует подчеркнуть, что ввиду различной эффективности и переносимости выбор конкретного препарата должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей пациента, в т.ч. наличия сопутствующих заболеваний. Для лечения алкогольной зависимости требуется комбинированный подход, сочетающий медикаментозную и психосоциальную терапию (включая т.н. группы анонимных алкоголиков) [60].

Течение и прогноз

Знания о естественном течении АКМП были получены в период, когда пациенты не получали современной фармакотерапии СН [1]. В работе Fauchier L, et al. пациенты с АКМП (n=50), получавшие иАПФ в 81% случаев, имели худшую выживаемость по сравнению с больными (n=84) дилатационной КМП после окончания 47-месячного периода наблюдения [61], причем единственным фактором благоприятного прогноза была абстиненция от приема алкоголя. В многоцентровом исследовании, проведенном Gavazzi, et al., выживаемость при АКМП (n=79) без трансплантации сердца в течение 7 лет оказалась равной 41% [62]. В недавнем одноцентровом исследовании, проведенном в Китае, при ретроспективном наблюдении 321 больного АКМП в течение 3,8 лет смертность составила 27,7%, а независимыми предикторами неблагоприятного исхода были продолжительность комплекса QRS, низкое систолическое артериальное давление и функциональный класс СН во время первой госпитализации [60].

У пациентов с тяжелой СН на фоне злоупотребления алкоголем возможными механизмами смерти являются аритмии, полная атриовентрикулярная

блокада, системные или легочные тромбоэмболические события. При продолжении потребления алкоголя в больших количествах смертность достигает 40-50% в течение 4-5 лет [2].

В литературе описано множество примеров полного восстановления сократительной функции ЛЖ у больных АКМП, достигших абстиненции [1]. Ввиду выраженной зависимости от алкоголя 1/3 больных после установления диагноза АКМП продолжают употребление спиртных напитков в прежних количествах, еще у 30-40% пациентов удается лишь сократить прием алкоголя до умеренного уровня (<60 мг/сут.), что, впрочем, также может приносить ощутимую пользу [63]. В уже упомянутой работе Gavazzi A, et al. у пациентов с АКМП, продолжавших прием спиртного, наблюдались более низкие показатели выживаемости без трансплантации сердца в течение 7 лет наблюдения по сравнению с лицами, прекратившими употребление алкоголя (27% vs 45%) [62].

При условии абстиненции признаки клинического выздоровления могут отмечаться примерно в 1/3 случаев [64]. Восстановление ФВ ЛЖ при очень низких исходных значениях данного показателя, как правило, не наблюдается [62, 63] ввиду потери большого количества кардиомиоцитов и наличия далеко зашедшего фиброза, хотя установить точные критерии “точки невозврата” не представляется возможным [13]. Как правило, улучшение наблюдается в первые 6 мес. отказа от алкоголя и сохраняется на протяжении не менее 2 последующих лет [27].

В то же время в некоторых работах были показаны положительные эффекты продолжения приема алкоголя в малых и умеренных количествах, сравнимые с наблюдаемыми при абстиненции. При наблюдении 94 пациентов с АКМП в течение 59 мес. у трети (33%) пациентов отмечалось стабильное течение заболевания, у другой трети (37%) — восстановление систолической функции, а остальные больные умерли (15%) или перенесли трансплантацию сердца (15%); причины смерти были разделены примерно поровну между прогрессированием СН и ВСС [64]. Вероятность наступления неблагоприятного исхода не зависела от типа потребляемых алкогольных напитков, длительности и количества приема алкоголя и была в целом гораздо ниже, чем в группе сравнения (n=188), состоявшей из пациентов с идиопатической дилатационной КМП (отношение шансов 0,4; 95% ДИ 0,2-0,8; p=0,01) [64].

Значительное восстановление ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ с достижением значений $\geq 40\%$ в течение периода наблюдения с медианой 82 мес. отмечалось у 42% пациентов и сопровождалось улучшением клинических исходов (трансплантация сердца и смерть от сердечно-сосудистых причин) по сравнению с пациентами, не имевшими подобного улучшения (1% vs

30%, p<0,001). Предикторами восстановления систолической функции ЛЖ в многофакторном анализе были нормальная длительность комплекса QRS (<120 мс), лечение бета-блокаторами и отсутствие терапии диуретиками. Подобная положительная динамика отмечалась как среди больных, полностью прекративших прием алкоголя, так и в группе пациентов, перешедших на потребление умеренного количества спиртосодержащих напитков [65].

В этой же серии больных у 18 (19%) пациентов с АКМП зарегистрировано развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ВСС и эффективное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора), частота которых была выше, чем у больных идиопатической дилатационной КМП (20 (11%), p=0,048), но лишь при значениях ФВ ЛЖ <40% [58]. К слову, частота применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторов и антагонистов альдостерона в данной когорте достигала 90%, 76% и 57%, соответственно, что может служить объяснением общего улучшения исходов АКМП в современных исследованиях по сравнению с более ранними [65]. По мнению ряда авторов, сокращение потребления алкоголя до 60 г/сут. и менее при условии отсутствия запоев может быть рекомендовано в случае невозможности полного отказа от вредной привычки, однако не должно быть основным посылом для пациента ввиду возможной недооценки рисков и возврата к приему прежнего количества спиртного [39].

Перспективы

В настоящее время предпринимаются многие шаги для снижения заболеваемости и смертности от алкоголь-ассоциированных заболеваний, включая АКМП. Так, сокращение объемов потребления спиртного в странах Восточной Европы [11, 66], отмечающееся в последнее время, должно привести к уменьшению заболеваемости АКМП в ближайшем будущем.

Ключом к лучшему пониманию механизмов АКМП и разработке специфических препаратов для лечения данного заболевания является изучение трансляционных животных моделей [67], в одной из которых отмечена польза назначения рапамицина в виде снижения конечно-диастолических размеров ЛЖ, а также показателей активности апоптоза в миокарде [68].

Новые терапевтические стратегии лечения АКМП предполагают использование факторов роста и регуляции миокарда (т.н. кардиомиокинов), а также стимуляцию процессов регенерации и репарации сердечной мышцы (телоциты и стволовые клетки). Перспективным представляется подавление активности сигнальных путей, ответственных за гипертрофию и гибель кардиомиоцитов (миостатины, сиртуины,

каспаза), развитие фиброза (малые интерферирующие РНК, трансформирующий фактор роста- β , релаксин) и окислительно-энергетическое повреждение миокарда (кардиомиокины, грелин, лептин) [34]. Изучение и попытки воздействия на вышеуказанные механизмы проводятся в настоящий момент на уровне доклинических исследований.

Заключение

Немногочисленность исследований, посвященных АКМП, свидетельствует о сложности ее верификации, несмотря на кажущуюся простоту диагностических критериев, что является вероятной причиной недооценки распространенности данной болезни. Более подробное изучение механизмов

развития патогенного действия этанола на миокард, а также генетической предрасположенности, позволяет разрабатывать и изучать новые методы терапии с возможной персонализацией подхода к ведению отдельных пациентов в недалеком будущем. Вместе с тем, необходимо помнить, что наиболее эффективным методом профилактики и лечения указанного заболевания является снижение объема потребления алкоголя, имеющее решающее значение как для конкретного больного, так и на популяционном уровне.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6(8):771-81. doi:10.4330/wjc.v6.i8.771.
- Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41(6):484-93. doi:10.1007/s00059-016-4469-6.
- Yusupova AO. Alcoholic cardiomyopathy: basic aspects of epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(1):651-8. (In Russ.) Юсупова А. О. Алкогольная кардиомиопатия: основные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):651-8.
- Russian statistical yearbook 2018. Statistical digest M.: Rosstat, 2018. p. 697. (In Russ.) Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник М.: Росстат, 2018 p.697. ISBN 978-5-89476-456-6.
- Zaridze D, Lewington S, Boroda A, et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1465-73. doi:10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- Moiseev VS, Nikolaev AY, Garmash IV. Alcohol disease. *Injury of internal organs*. M.: Geotar-Media, 2014. p. 480. (In Russ.) Моисеев В. С., Николаев А. Ю., Гармаш И. В. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. М.: Гэотар-Медиа, 2014. p. 480. ISBN: 978-5-9704-2812-2.
- Rehm J, Hasan OSM, Arntiaz S, Neufeld M. Quantifying the contribution of alcohol to cardiomyopathy: A systematic review. *Alcohol*. 2017;61:9-15. doi:10.1016/j.alcohol.2017.01.011.
- Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151-210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
- Manthey J, Probst C, Rylett M, Rehm J. National, regional and global mortality due to alcoholic cardiomyopathy in 2015. *Heart*. 2018 Oct;104(20):1663-9. doi:10.1136/heartjnl-2017-312384.
- Shield KD, Rylett M, Rehm J. Public health successes and missed opportunities. *Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990-2014*. Copenhagen, Denmark: WHO European Region, 2016. p. 78.
- Rehm J, Imtiaz S. A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2016;11(1):37.
- Mirijello A, Taril C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med*. 2017;43:1-5. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.014.
- Whitman IR, Agarwal V, Nah G, et al. Alcohol Abuse and Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(1):13-24. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.048.
- Ram P, Lo KB, Shah M, et al. National trends in hospitalizations and outcomes in patients with alcoholic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2018 Nov;41(11):1423-9. doi:10.1002/clc.23067.
- Goel S, Sharma A, Garg A. Effect of Alcohol Consumption on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(4):19. doi:10.1007/s11886-018-0962-2.
- Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(10):576-87. doi:10.1038/nrcardio.2015.91.
- Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2015;36(15):939-45. doi:10.1093/eurheartj/ehu514.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):367-73. doi:10.1002/ehf.228.
- Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, et al. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):428-37. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002091.
- Stockwell T, Zhao J, Panwar S, et al. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77(2):185-98. doi:10.15288/jsad.2016.77.185.
- Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Contrasting association between alcohol consumption and risk of myocardial infarction and heart failure: Two prospective cohorts. *Int J Cardiol*. 2017;231:207-10. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.149.
- Criqui MH, Thomas IC. Alcohol Consumption and Cardiac Disease: Where Are We Now? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(1):25-7. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.049.
- Cameli M, Ballo P, Garzia A, et al. Acute effects of low doses of ethanol on left and right ventricular function in young healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:1860-5. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01530.x.
- Kupari M, Koskinen P. Relation of left ventricular function to habitual alcohol consumption. *Am J Cardiol*. 1993;72:1418-24. doi:10.1016/0002-9149(93)90190-N.
- Lange RA, Hillis LD. Cardiomyopathies Induced by Drugs or Toxins In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Elsevier, 2018:1631-9. ISBN: 9780323555920.
- Waszkiewicz N, Szulc A, Zwierz K. Binge drinking-induced subtle myocardial injury. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(8):1261-3. doi:10.1111/acer.12208.
- Leibing E, Meyer T. Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. *Herz*. 2016;41(6):478-83. doi:10.1007/s00059-016-4459-8.
- González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14660-71. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14660.
- Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Sud Med Ekspert*. 2016;59(1):3-6. (In Russ.) Соколова О. В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Судебно-медицинская экспертиза. 2016;59(1):3-6. doi:10.17116/sudmed20165913-6.
- Pirozhkov SV, Panchenko LF. Alcoholic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(8):87-92. (In Russ.) Пирожков С. В., Панченко Л. Ф. Алкогольное поражение сердца. *Кардиология*. 2013;53(8):87-92.
- Strasser RH, Nüchter I, Rauch B, et al. Changes in cardiac signal transduction systems in chronic ethanol treatment preceding the development of alcoholic cardiomyopathy. *Herz*. 1996;21(4):232-40.
- Fernández-Solà J, Planavila Porta A. New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):E1651. doi:10.3390/ijms17101651.
- Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiological insights. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(4):291-308. doi:10.1007/s12012-014-9252-4.
- Rodríguez A, Chawla K, Umoh NA, et al. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? *Biomolecules*. 2015;5(4):3193-203. doi:10.3390/biom5043193.
- Steiner JL, Lang CH. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;89:125-135. doi:10.1016/j.biocel.2017.06.009.

38. Liu B, Zhang R, Wei S, et al. ALDH2 protects against alcoholic cardiomyopathy through a mechanism involving the p38 MAPK/CREB pathway and local renin-angiotensin system inhibition in cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2018;257:150-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.094.
39. O'Neill D, Britton A, Brunner EJ, Bell S. Twenty-Five-Year Alcohol Consumption Trajectories and Their Association With Arterial Aging: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2). pii:e005288. doi:10.1161/JAHA.116.005288.
40. Zapico SC, Ubelaker DH. mtDNA Mutations and Their Role in Aging, Diseases and Forensic Sciences. *Aging Dis.* 2013;4(6):364-80. doi:10.14336/AD.2013.0400364.
41. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2293-302. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.462.
42. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular effects of alcohol: A double-edged sword / how to remain at the nadir point of the J-Curve? *Alcohol.* 2018;76:117-29. doi:10.1016/j.alcohol.2018.08.011.
43. Tereschenko SN, Zhironov IV, Koteva EA, Malichenko. Alcoholic and dilated cardiomyopathies. Is equal sign justified? *Kardiologiya.* 2008;3:93-6. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В., Котаева Е. А., Маличенко Е. В. Алкогольная и дилатационная кардиомиопатия. Правомочен ли знак равенства? *Кардиология.* 2008;3:93-6.
44. Moiseev VS, Shelepin AA. Alcohol and heart disease. M.: Geotar-media, 2019. p. 168. (In Russ.) Моисеев В. С., Шелепин А. А. Алкоголь и болезни сердца. М.: Гэотар-медиа, 2019. p. 168. ISBN 978-5-9704-1272-5.
45. Moiseev VS, Goncharov AS, Kiyakbaev GK. Immune inflammatory alterations (myocarditis?) in chronic heart failure patients with alcohol abuse. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013;12(85):27-35. (In Russ.) Моисеев В. С., Гончаров А. С., Киякбаев Г. К. Иммуно-воспалительные изменения (миокардит?) при хронической сердечной недостаточности у больных, злоупотребляющих алкоголем. *Терапевтический архив.* 2013;12(85):27-35.
46. Vieira BA, Luft VC, Schmidt MI, et al. Timing and Type of Alcohol Consumption and the Metabolic Syndrome — ELSA-Brasil. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163044. doi:10.1371/journal.pone.0163044.
47. Du D, Bruno R, Dwyer T, Venn A, Gall S. Associations between alcohol consumption and cardio-metabolic risk factors in young adults. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(18):1967-78. doi:10.1177/2047487317724008.
48. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11502-21. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11502.
49. Moiseev VS, Kiyakbaev GK, Lazarev PV. Cardiomyopathies and myocarditis. M.: Geotar-Media, 2018. p. 532. (In Russ.) Моисеев В. С., Киякбаев Г. К., Лазарев П. В. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-медиа, 2018. p. 532. ISBN: 978-5-9704-4477-1.
50. OECD. Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. OECD Publishing, 2015. p. 240. ISBN 978-92-64-18106-9. doi:10.1787/9789264181069-en.
51. Probst C, Manthey J, Martinez A, Rehm J. Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2015;10:32. doi:10.1186/s13011-015-0028-z.
52. Manthey J, Gual A, Jakubczyk A, et al. Alcohol use disorders in Europe: A comparison of general population and primary health care prevalence rates. *J Subst Use* 2016;21:478-84. doi:10.3109/14659891.2015.1063719.
53. Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A, Tagliaro F. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007-2017. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;147:2-12. doi:10.1016/j.jpba.2017.09.006.
54. Franzini M, Fornaciari I, Vico T, et al. High-sensitivity γ -glutamyltransferase fraction pattern in alcohol addicts and abstainers. *Drug Alcohol Depend.* 2013;127(1-3):239-42. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.06.004.
55. Hung CL, Gonçalves A, Lai YJ, et al. Light to moderate habitual alcohol consumption is associated with subclinical ventricular and left atrial mechanical dysfunction in an asymptomatic population: dose-response and propensity analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(11):1043-51.e4. doi:10.1016/j.echo.2016.07.014.
56. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2016;134:e579-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
58. Guzzo-Merello G, Dominguez F, González-López E, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015;199:99-105. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.029.
59. Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: A national database analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1305-9. doi:10.1016/j.healun.2015.04.004.
60. Fang W, Luo R, Tang Y, et al. The Prognostic Factors of Alcoholic Cardiomyopathy: A single-center cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11744. doi:10.1097/MD.00000000000011744.
61. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:306-14. doi:10.1053/euhj.1999.1761.
62. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;85:1114-8. doi:10.1016/S0002-9149(00)00706-2.
63. Fernández Solà J. Reversibility of Alcohol Dilated Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(8):603-5. doi:10.1016/j.rec.2018.01.016.
64. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015 Jan;3(1):78-86. doi:10.1016/j.jchf.2014.07.014.
65. Amor-Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López E, et al. Prognostic Impact and Predictors of Ejection Fraction Recovery in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(8):612-9. doi:10.1016/j.rec.2017.11.032.
66. Zaridze D. Alcohol and health in Russia: good news at last. *Lancet.* 2017;390(10102):1616-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)32387-5.
67. Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163:627-31. doi:10.1007/s10517-017-3865-0.
68. Tu X, Wang C, Ru X, et al. Therapeutic effects of rapamycin on alcoholic cardiomyopathy. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):2763-70. doi:10.3892/etm.2017.4901.