

Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией

Ольга Георгиевна Горячева¹, Наталья Александровна Терехина^{2✉},
Георгий Анатольевич Терехин³

^{1,2} Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

³ Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

✉ terekhina@list.ru

Аннотация

Введение. Алкогольная зависимость – состояние, последствия которого у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитом характеризуются тяжелым течением. **Цель исследования** – оценить влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. **Материалы и методы.** Клиническое исследование с включением 240 больных с ВИЧ-инфекцией, из них у 160 диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 72 выявлена алкогольная зависимость. Шкала AUDIT применялась для диагностики алкогольной зависимости. Всем больным проведена эхокардиография, в плазме крови определена концентрация NT-proBNP, в сыворотке – содержание СРБ, трансферрина, ферритина, железа, калия, натрия, билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, активность АСТ, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Статистические расчеты: методы Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни, отношения шансов и рисков. **Результаты.** В группе больных с алкогольной зависимостью преобладали застойные явления, более низкая частота сердечных сокращений. На фоне алкогольной зависимости в сыворотке крови установлено снижение уровня общего холестерина, трансферрина, калия, повышение содержания общего билирубина и активности ГГТП, снижение количества тромбоцитов. В плазме крови установлено увеличение концентрации NT-proBNP. **Обсуждение.** Алкоголю свойственен кардиотоксический эффект, а регулярное употребление этанола сопряжено с развитием неишемической дилатационной кардиомиопатии и ХСН. Эхокардиографические данные свидетельствуют о преобладании дилатации правого предсердия и левого желудочка в группе больных с алкогольной зависимостью среди всех больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, вследствие формирования кардиомиопатии. **Заключение.** Алкогольная зависимость является состоянием, утяжеляющим течение ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией, что проявляется более высокими значениями NT-proBNP плазмы крови, при этом ХСН чаще приобретает застойный характер. Течение ХСН у ВИЧ-инфицированных на фоне алкогольной зависимости сопровождается нарушениями работы печени, в 3,5 раза увеличивается шанс развития холестаза, в 2,5 раза увеличиваются шансы смерти в течение 2 месяцев после поступления в стационар.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Горячева О.Г., Терехина Н.А., Терехин Г.А. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):104–112. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112>

The influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection

Olga G. Goryacheva¹, Natalya A. Terekhina²✉, Georgy A. Terehin³

^{1,2}E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

³Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

✉ terekhina@list.ru

Abstracts

Introduction. Alcohol dependence is a condition, the consequences of which are severe in persons with cardiovascular diseases and immunodeficiency. **The purpose of the study** is to evaluate the influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure (CHF) in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). **Materials and methods.** A clinical study including 240 HIV-infected patients, 160 of them were diagnosed with CHF, 72 had alcohol dependence. AUDIT scale was used for diagnostics of alcohol dependence. All patients underwent echocardiography, NT-proBNP concentration was determined in blood plasma, serum - content of SRB, transferrin, ferritin, iron, potassium, sodium, bilirubin, creatinine, urea, uric acid, AST, ALT, GGTP activity. Statistical calculations: Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney methods, odds ratios and risks. **Results.** Congestion, lower heart rate prevailed in the group of patients with alcohol dependence. On the background of alcohol dependence in blood serum there was a decrease in the level of total cholesterol, transferrin, potassium, an increase in total bilirubin and GGTP activity, a decrease in the number of platelets. Increase in NT-proBNP concentration was found in blood plasma. **Discussion.** Alcohol is characterized by cardiotoxic effect, and regular ethanol consumption is associated with the development of non-ischemic dilated cardiomyopathy and CHF. Echocardiographic findings suggest a predominance of right atrial and left ventricular dilatation in the group of patients with alcohol dependence among all patients with CHF infected with HIV due to the formation of cardiomyopathy. **Conclusion.** Alcohol dependence is a condition aggravating the course of CHF in HIV-infected patients, which is manifested by higher values of blood plasma NT-proBNP, with CHF more often acquiring a congestive character. The course of CHF in HIV-infected patients against the background of alcohol dependence is accompanied by liver dysfunction - 3.5 times increase the chance of cholestasis development, 2.5 times increase the chances of death within 2 months after admission to hospital.

Keywords: alcohol dependence, chronic heart failure, HIV infection

For citation:

Goryacheva OG, Terekhina NA, Terehin GA. The influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):104–112. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112>

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость – хроническое состояние, калечащее судьбы множества людей. Далеко не каждый пациент с алкогольной зависимостью состоит на учете и признается в ней. Тяжело протекают последствия алкогольной зависимости у лиц с хроническими заболеваниями, особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитными состояниями. Известно, что ежедневное употребление алкоголя в течение длительного времени сопряжено с развитием ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ишемических и геморрагических инсультов, фибрилляции предсердий (при употреблении 60 и более грамм чистого алкоголя в неделю) [1]. Люди, злоупотребляющие алкоголем, а именно, употребляющие более 90 грамм алкоголя в день (приблизительно семь-восемь стандартных порций в день, учитывая стандартную порцию 12–15 г алкоголя) в течение более 5 лет, подвержены риску развития бессимптомной алкогольной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности [2, 11]. Для умеренного употребления алкоголя, а это 20–60 г/

сут для мужчин (1,5–4 стандартных порции) и 10–40 г/сут для женщин (1–3 стандартных порции), также характерно развитие алкогольной кардиомиопатии, но уже через более длительное время – через 10 лет и более [2]. По данным Министерства здравоохранения Греции, употребление менее 16 г алкоголя в день для женщин и менее 24 г для мужчин ежедневно, при этом в течение недели 2 дня обязательно алкоголь не употребляется, считается алкогольной зависимостью низкого риска [2]. Распространенность злоупотребления алкоголем среди ВИЧ-инфицированных в Соединенных Штатах Америки колеблется по разным данным от 8 % [3] до 42 % [4], однако подобных данных в российском сегменте обнаружить не удалось. Систематический обзор 13 исследований [5] свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, связанном с употреблением алкоголя у ВИЧ-инфицированных в диапазоне от 37 % (95 % ДИ: 2–84 %) до 78 % (95 % ДИ: 9 %–293 %).

Цель работы – оценить влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у лиц, инфицированных вирусом

иммунодефицита человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с принципами GCP и Хельсинской декларации и носило характер одномоментного, скринингового. В условиях многопрофильного лечебного учреждения стационарного типа в течение 4 лет были обследованы 240 больных с ВИЧ-инфекцией, поступивших на лечение. Пациенты включались в исследования после купирования острых процессов в течении основного заболевания. У 160 человек из них был выставлен диагноз ХСН в соответствии с требованиями клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН 2020 г. пересмотра. В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное согласие, имеющие подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции. Критериями невключения в исследование были наличие онкопатологии, острой хирургической патологии, острой декомпенсации ХСН или острой сердечной недостаточности.

Определение наличия алкогольной зависимости у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией проводилось по опроснику AUDIT и признавалось очевидным в случае набора пациентом 20 и более баллов. По результатам тестирования у 72 больных из 160 пациентов с ХСН и ВИЧ выявлена алкогольная зависимость. Большинство пациентов с выявленной алкогольной зависимостью состоят на учете у наркологов. В группу сравнения вошли 88 больных с ХСН и ВИЧ без алкогольной зависимости.

Всем больным проводился в рамках исследования одинаковый объем диагностических процедур – эхокардиография на аппарате VIVID-T8 (GE Healthcare) по стандартной методике, неинвазивная артериография на аппарате TensioMed ArterioGraph 24, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), оценка тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева. У всех больных в плазме крови определена концентрация N-концевого натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP), в сыворотке крови – содержание трансферрина, ферритина, железа, натрия, калия, общего билирубина, креатинина, мочевины,

мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Данные об уровне CD4-лимфоцитов получены из свежих медицинских документов пациентов, либо в течение госпитализации образцы крови отправлялись в специализированную лабораторию центра СПИД. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в лицензионных версиях программ Statistica 13 и SPSS 28. Анализ нормальности распределения признаков проводился методом Колмогорова – Смирнова. Признаки с неправильным распределением были представлены медианой, первым и третьим квартилями (Me [LQ; UQ]). Признаки с нормальным распределением прописаны в виде среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде абсолютного значения и процентного содержания ($n(\%)$). Достоверность различий между количественными признаками с нормальным распределением определялась с помощью критерия Стьюдента, между признаками с неправильным распределением – методом Манна – Уитни. Достоверность различий между порядковыми признаками определялась методом четырехпольных таблиц с определением критерия X-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне алкогольной зависимости становится более тяжелым течение, что проявляется снижением количества шагов по тесту шестиминутной ходьбы и увеличением количества баллов по шкале оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева (табл. 1). В группе этих больных преобладают застойные явления ХСН в виде отеков нижних конечностей, гидроперикарда, гидроторакса и асцита, при этом количество жидкости в перикарде оказалось больше, чем у лиц группы сравнения. Больные с алкогольной зависимостью имели более низкую частоту сердечных сокращений в покое и более низкую скорость пульсовой волны в аорте, в 2,5 раза чаще умирали в течение двух месяцев после госпитализации. При этом они практически не страдали сахарным диабетом, но в большей степени имели пристрастие к курению.

Таблица 1

Влияние алкогольной зависимости на показатели клинического и гемодинамического статуса больных, инфицированных вирусом иммунодефицита, с хронической сердечной недостаточностью

Факторы	Больные с алкогольной зависимостью, n=72	Больные без алкогольной зависимости, n=88	p
Некоторые признаки физического обследования и анамнеза			
Возраст, лет	36,73±6,62	37,09±6,50	0,408
ИМТ, кг/м ²	19,1 [17,7;21,6]	20,2 [17,8;22,2]	0,161
ЧСС покоя в минуту	75,0 [70,0;89,0]	86,0 [72,0;105,0]	0,034*
САД, мм рт ст	126,0 [108,0;146,0]	119,0 [108,0;132,0]	0,224
ДАД, мм рт ст	72,0 [60,0;84,0]	70,0 [64,0;79,0]	0,610
ТШХ, м	350,0 [200,0;400,0]	400,0 [350,0;450,0]	0,006*
ШОКС, баллов	6,0 [5,0;8,0]	5,0 [4,0;7,0]	0,005*
Курение, n (%)	61 (84,7)	49 (55,7)	<0,001*
Наркопотребление, n (%)	58 (80,5)	67 (76,1)	0,501

Факторы	Больные с алкогольной зависимостью, n=72	Больные без алкогольной зависимости, n=88	p
Смерть в течение 2 месяцев с момента поступления в стационар, n (%)	15 (20,8)	7 (7,9)	0,018*
Прием АРТ, n (%)	13 (18,0)	14 (15,9)	0,718
Сопутствующие заболевания			
ИБС, n (%)	15 (20,8)	23 (26,1)	0,432
Клапанные пороки, n (%)	20 (27,7)	21 (23,8)	0,572
Сахарный диабет, n (%)	0 (0,0)	8 (9,1)	0,008*
Желудочковые нарушения ритма, n (%)	29 (40,3)	32 (36,4)	0,612
ОНМК, ТИА, n (%)	2 (2,7)	2 (2,3)	0,838
ХБП, n (%)	18 (25,0)	20 (22,7)	0,736
ХВГС, n (%)	52 (72,2)	64 (72,7)	0,943
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (31,9)	17 (19,3)	0,066
Отеки на нижних конечностях, n (%)	22 (30,5)	8 (9,1)	<0,001*
Некоторые показатели эхокардиографии			
ИММЛЖ, г/м ²	129,5 [111,0;164,0]	142,0 [103,1;84,0]	0,180
ГЛЖ, n (%)	36 (50,0)	46 (52,3)	0,774
Увеличен объем левого предсердия, n (%)	39 (44,3)	30 (41,6)	0,736
Увеличен объем правого предсердия, n (%)	42 (58,3)	22 (25,0)	<0,001*
Увеличен объем левого желудочка, n (%)	66 (91,6)	48 (54,5)	<0,001*
ФВ ЛЖ, %	55,0 [46,0;64,0]	55,5 [46,0;55,0]	0,659
ЛАГ, n (%)	32 (44,4)	46 (52,3)	0,324
Сепарация перикарда, мм	6,0 [4,0; 6,0]	0,0 [0,0;4,0]	0,028*
Гидроперикард, n (%)	9 (12,5)	2 (2,27)	<0,001*
Асцит, n (%)	24 (33,3)	12 (13,6)	0,003*
Гидроторакс, n (%)	18 (25,0)	10 (11,4)	0,023*
Показатели неинвазивной артериографии			
SBPao, мм рт ст	109,0 [100,0;142,0]	107,0 [102,0;120,0]	0,340
AIХаo mean, %	16,5 [2,9;27,2]	11,3 [2,1;26,7]	0,673
AIХbr mean, %	-41,8 [-68,7;-20,7]	-52,0 [-70,3;-21,5]	0,673
Ppao, мм рт ст	43,0 [30,0;53,0]	39,0 [32,0;46,0]	0,191
Pwao, м/с	7,2 [6,5;8,0]	7,6 [6,7;8,8]	0,042*

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФВ ЛЖ% – фракция выброса левого желудочка %, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, SBPao – систолическое артериальное давление в аорте, AIХаo – индекс аугментации на аорте, AIХbrmean – индекс аугментации на плечевой артерии, Ppao – пульсовое давление в аорте, Pwao – скорость пульсовой волны в аорте, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ХВГС – хронический вирусный гепатит С, АРТ – антиретровирусная терапия.

На фоне алкогольной зависимости в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных с ХСН установлено достоверное снижение уровня общего холестерина и трансферрина (табл. 2). Концентрация значимого для диагностики ХСН лабораторного показателя NT-proBNP значительно выше в плазме крови больных с алкогольной зависимостью, чем без неё, что еще раз свидетельствует об усилении тяжести ХСН на фоне алкогольной интоксикации. Количество тромбоцитов в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью было значительно ниже, а холестаза

встречался чаще, что указывает на существенные изменения функции печени. При этом в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью были выше содержание общего билирубина и активность ГГТП. Не было получено значимой разницы при сравнении между группами таких показателей, как глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, ферритин. На фоне алкогольной зависимости содержание калия в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных с ХСН оказалось сниженным (табл. 2). При этом не было получено значимых различий по функции почек.

Таблица 2

Влияние алкогольной зависимости на лабораторные показатели больных, инфицированных вирусом иммунодефицита, с хронической сердечной недостаточностью

Лабораторный показатель	Больные с алкогольной зависимостью, n=72		Больные без алкогольной зависимости, n=88		p
	абс.	%	абс.	%	
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,0	[4,3;6,0]	5,1	[4,4;6,1]	0,625
Холестерин общий, ммоль/л	3,6	[3,3;3,7]	3,9	[3,7;4,7]	0,032*
Мочевина, ммоль/л	4,9	[3,3;12,0]	6,7	[4,3;12,6]	0,066
АЛТ, ед/л	34,0	[17,0;78,0]	26,0	[18,0;49,0]	0,117
АСТ, ед/л	54,5	[33,0;115,0]	38,5	[25,0;69,0]	0,081
Общий билирубин, мкмоль/л	18,1	[13,0;36,0]	11,0	[8,0;25,0]	0,033*
ГГТП, ед/л	65,0	[32,0;80,0]	27,0	[20,0;36,0]	0,001*
Натрий, ммоль/л	142,0	[138,0;144,0]	141,50	[137,0;145,0]	0,908
Калий, ммоль/л	3,0	[3,0;4,0]	4,5	[3,0;4,5]	0,003*
Креатинин, ммоль/л	95,0	[76,0;142,0]	98,0	[74,0;149,0]	0,982
СКФ, мл/мин/1,73м ²	80,0	[51,0;100,0]	79,0	[43,0; 109,0]	0,960
Трансферрин, мг/дл	84,0	[41,0;127,0]	111,0	[64,0;158,7]	0,009*
Ферритин, нг/мл	167,4	[61,5;359,0]	145,3	[81,5;429,8]	0,379
Мочевая кислота, ммоль/л	104,6	[49,0;187,9]	133,1	[46,1; 54,5]	0,359
NT-proBNP, пг/мл	531,9	[291,5;1501,3]	423,9	[192,2;1128,5]	0,035*
CD4-лимфоциты, кл/мкл	200,0	[31,0;350,0]	145,0	[42,0;300,0]	0,990
Гемоглобин, г/л	98,0	[72,0;113,0]	92,0	[75,0;112,0]	0,976
Тромбоциты, кл × 10 ⁹	110,0	[59,0;233,5]	180,0	[125,0;269,5]	0,005*
Цитолит, n (%)	26	(36,1)	25	(28,4)	0,298
Холестаз, n (%)	18	(25,0)	9	(10,2)	0,013*

На фоне алкогольной зависимости ВИЧ-инфицированные больные с ХСН чаще принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и

макролиды, при этом значимой разницы между группами по приему других препаратов, в том числе антиретровирусной терапии, выявлено не было (табл.3).

Таблица 3

Влияние алкогольной зависимости на частоту назначения лекарственных препаратов ВИЧ-инфицированным больным с хронической сердечной недостаточностью

Группа препаратов	Больные с алкогольной зависимостью, n=72		Больные без алкогольной зависимости, n=88		p
	абс.	%	абс.	%	
ИАПФ	18	25,0	25	34,7	0,628
АРА	8	11,1	5	6,9	0,211
Диуретики	25	34,7	27	37,5	0,587
Бета-блокаторы	14	19,4	10	13,9	0,154
Спинолактон	25	34,7	24	33,3	0,309
ИПП	17	23,6	24	27,3	0,597
НПВС	35	48,6	29	32,9	0,044*
Цефалоспорины	58	80,55	60	68,2	0,076
Защищенные пенициллины	8	11,1	13	14,8	0,495
Карбапенемы	8	11,1	6	6,8	0,339
Макролиды	46	63,8	39	44,3	0,013*
Флуконазол	14	19,4	9	10,2	0,098
Нитромидазолы	13	18,0	17	19,3	0,838
Ко-тримоксазол	34	47,2	33	37,5	0,215
Препараты железа	6	8,33	14	15,9	0,149
НИОТ	13	18,0	20	2,3	0,467
ННИОТ	2	2,7	3	3,4	0,819
ИП	11	15,3	17	19,3	0,503

Примечание: ИАПФ – ингибиторы АПФ, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ – нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ИП – ингибиторы протеазы.

Проведен анализ шансов развития различных осложнений у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что наличие алкогольной зависимости в 2,5 раза

увеличивает шансы смерти больных в течение 2 месяцев после поступления в стационар ($p = 0,041$; ОШ = 2,48, ДИ 1,09–5,65). Алкогольная зависимость увеличивает

в 3,5 раза шанс развития асцита (ОШ = 3,549; ДИ 95 % 1,71–7,31), в 2,25 раз – гидроторакса (ОШ = 2,249; 95 % ДИ 1,08–4,70), в 3,5 раза – шанс развития холестаза ($p = 0,002$; ОШ = 3,51; 95 % ДИ 1,58–7,81).

ОБСУЖДЕНИЕ

Алкоголю свойственен кардиотоксический эффект, а регулярное употребление этанола сопряжено с развитием неишемической дилатационной кардиомиопатии, которая обозначается как «алкогольная кардиомиопатия» (АКМП) [1, 6]. В настоящем исследовании показано, что эхокардиографические данные свидетельствуют о значимом преобладании дилатации правого предсердия и левого желудочка в группе больных с алкогольной зависимостью среди всех больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, вследствие формирования кардиомиопатии в результате работы нескольких этиологических факторов. АКМП является вторичным поражением сердца на фоне множественной полиорганной патологии, возникающей у лиц, длительно употребляющих алкоголь. Классическое представление АКМП – это дилатированный левый желудочек, нормальная или редуцированная толщина стенок левого желудочка и повышенная масса миокарда левого желудочка [6]. Поражение сердца при ВИЧ-инфекции чаще проявляется дилатацией его полостей [7]. Алкогольная зависимость сопряжена с прямыми и непрямыми токсическими эффектами алкоголя на миокард. Прямой токсический эффект провоцируется окислительным стрессом, приводящим к развитию миоцитолита и некроза кардиомиоцитов, а не прямой – апоптозом и повышенной напряженностью нейрогуморального метаболизма, что приводит к развитию кардиомиопатии и ХСН [8–10]. В нашем исследовании установлено снижение содержания белка-антиоксиданта трансферрина в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью. Ранее нами было установлено, что антиоксиданты церулоплазмин и глутатион являются мишенью для действия этанола, их концентрация в сыворотке крови значительно повышается при острой алкогольной интоксикации [11]. Среди алкоголиков наблюдалась значимая отрицательная корреляция между фракцией выброса и потреблением алкоголя в течение жизни и положительная корреляция между массой миокарда левого желудочка и пожизненным потреблением алкоголя [12]. Зачастую АКМП сопровождается дефицитом тиамина, что сопровождается увеличением сердечного выброса и снижением периферического сосудистого сопротивления, формируя гипердинамический вариант кардиомиопатии с высоким сердечным выбросом, в дальнейшем ведущий к дилатации полостей сердца, прежде всего левых отделов. Но если не успевают сформироваться дефицит витамина В1, то развивается АКМП со сниженным сердечным выбросом и системной вазоконстрикцией [8]. Отдельно выделяют «пивное сердце» у любителей частого употребления пива, характеризующееся развитием дилатационной кардиомиопатией и тяжелым ин-

терстициальным нефритом [8]. При АКМП часто возникает нарушение контрактильной функции обоих желудочков. К дегенеративным процессам в миокарде нередко присоединяются и воспалительные – так проявляется алкоголь-ассоциированный миокардит [13]. При равнозначном длительном употреблении алкоголя у самок-крыс масса миокарда и толщина стенки левого желудочка меньше, чем у самцов, что безусловно указывает на определенные гендерные различия кардиотоксичности алкоголя [14, 15]. Хронический алкоголизм ведет к активации процессов апоптоза в миокарде, главным морфологическим проявлением которого является снижение толщины стенки левого желудочка [16]. Смертность от АКМП очень высока и сравнима с цифрами смертности от прогрессирующей ХСН от других причин и злокачественных аритмий [9, 17]. Не только этанол, но и его главный активный метаболит – ацетальдегид являются активными кардиотоксическими агентами, при этом именно ацетальдегид напрямую повреждает контрактильную функцию, вызывая интенсивный окислительный стресс [9].

Хроническое употребление этанола нарушает функции митохондрий кардиомиоцитов в результате нарушения целостности митохондриальной ДНК, что является следствием дисфункции митохондриальной топоизомеразы [18]. Имеются данные о том, что длительное употребление алкоголя связано с развитием окислительного стресса в кардиомиоцитах либо непосредственно через стимуляцию образования свободных радикалов, либо косвенно через активацию других систем или гормонов, таких как ангиотензин II [19]. Употребление алкоголя влияет на пациентов с уже имеющейся ХСН, так среди лиц с ишемической дисфункцией левого желудочка потребление от 1 до 14 доз алкоголя (или дринок) в неделю было связано с более низким риском смертности на 23% по сравнению с трезвенниками (1 дринок эквивалентен 10 граммам чистого этанола) [20]. Положительное влияние алкоголя на сердечно-сосудистые заболевания может быть опосредовано повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, улучшением чувствительности к инсулину, повышением уровня адипонектина в плазме крови, уменьшением воспаления, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на агрегацию тромбоцитов и другие факторы свертывания [21]. Эти множественные эффекты алкоголя могут снизить влияние основных факторов риска сердечной недостаточности, включая инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа, при употреблении алкоголя от легкого до умеренного [22]. Доказана связь эпизодического тяжелого употребления алкоголя с началом фибрилляции предсердий, что получило в литературе название синдрома «праздничного сердца» [23, 24]. Злоупотребление алкоголем повышает риски развития ишемического и геморрагического инсультов [24].

ХСН и заболевание печени часто и длительно со-

существуют вместе, что связано с тем, что такие системные процессы, как злоупотребление алкоголем, наркотиками, воспаление, аутоиммунные заболевания, инфекции, поражают оба органа, а также из-за сложных сердечно-печеночных взаимодействий, при этом печень получает 25% объема сердечного выброса [25]. В настоящем исследовании показано, что течение ХСН у ВИЧ-инфицированных на фоне алкогольной зависимости сопровождается нарушениями работы печени в виде холестаза, что проявляется повышением уровня общего билирубина и активности гамма-глутамилтранспептидазы, усиливаются проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности, что проявляется тромбоцитопенией, снижением концентрации общего холестерина и трансферрина. Снижение сердечного выброса сопровождается реперфузионным повреждением гепатоцитов, которое парадоксально усугубляется после восстановления доставки кислорода к гепатоцитам. Реперфузионное повреждение печени характеризуется ранней активацией клеток Купфера, поздней активацией полиморфноядерных клеток с развитием «нейтрофильного гепатита», внутриклеточной перегрузкой кальцием, окислительным стрессом, повреждением митохондрий и нарушением микроциркуляции печени [26]. В то же время цирротическая кардиомиопатия присутствует у 50% пациентов с циррозом печени, что проявляется систолической дисфункцией, нарушением диастолической релаксации и электрофизиологическими нарушениями, такими как удлинение интервала QT [27]. Появляется все больше данных, подтверждающих возможную роль печеночного фермента ацетальдегиддегидрогеназы-2 в различных формах сердечной недостаточности [28].

ГГТП является основным из показателей гепатобилиарных заболеваний и чрезмерного употребления алкоголя, однако имеются сведения о связи активности ГГТП с сердечно-сосудистыми заболеваниями [29, 30]. Выявлена положительная связь уровня ГГТП в сыворотке крови с частотой сердечной смерти и инфаркта миокарда у 469 пациентов с ишемией и ангиографически подтвержденной атеросклеротической ИБС [31]. При этом прогностическое значение было особенно очевидным в подгруппе пациентов с многососудистым поражением и инфарктом миокарда в анамнезе. Активность ГГТП коррелирует не только со степенью поражения коронарных артерий, но и с нестабильностью атеросклеротической бляшки, так как активность ГГТП была обнаружена в атероматозных бляшках коронарных и сонных артерий [19]. Патофизиологический механизм, связывающий уровень ГГТП в сыворотке крови и ИБС, — это прооксидантные эффекты ГГТП [30]. В нашем исследовании активность ГГТП была существенно выше в группе больных с алкогольной зависимостью на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции.

В клинической практике сложно выделить группу больных исключительно с одним факто-

ром повреждения сердечной мышцы. В нашем исследовании больные имели несколько значимых для кардиомиоцитов хронических повреждающих факторов – это комбинация алкогольной интоксикации и воздействия вируса иммунодефицита человека. К сожалению, АКМП сложно поддается лечению и наиболее действенным методом является трансплантация сердца, что не всегда возможно у лиц, инфицированных ВИЧ. Не существует безопасного количества алкоголя, и пациенты с АКМП должны стремиться к воздержанию, чтобы оптимизировать медикаментозное лечение [3]. Не исключено, что НПВС и макролиды способны утяжелять течение ХСН у лиц, инфицированных ВИЧ и имеющих алкогольную зависимость, данные результаты получены в нашем исследовании. В литературе недостаточно данных по коморбидности ВИЧ-инфекции, ХСН и алкогольной зависимости, существуют лишь единичные исследования.

Злоупотребление алкоголем – фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда, в частности, среди ВИЧ-инфицированных, но не среди людей без ВИЧ [32–34]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе риска ИБС среди ВИЧ-инфицированных, употребляющих алкоголь, до конца неясны, но однозначно связаны с воспалением [35]. На фоне алкогольной зависимости антиретровирусная терапия и подавление вирусной нагрузки ВИЧ не устраняют повышенный риск ИБС [33] и не возвращают интенсивность воспаления к уровням, предшествующим ВИЧ-инфекции. Хотя очевидно, что алкоголь повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний среди ВИЧ-инфицированных, однако роль алкоголя в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний заслуживает дальнейшего изучения. Кардиомиопатия является состоянием, этиологией которого могут быть как алкоголь, так и ВИЧ, но степень влияния этих комбинированных воздействий на данную патологию не определена. В целом, злоупотребление алкоголем у ВИЧ-инфицированных способствует усугублению иммунодефицита, интенсификации хронического воспаления и окислительного стресса. При этом больные чаще отказываются от проведения антиретровирусной терапии, у них чаще возникают коморбидные ВИЧ-заболевания и состояния, увеличивающие в конечном итоге смертность [36, 37, 38], что подтверждается и нашими данными – значимом преобладании случаев смерти в течение 2 месяцев после поступления в стационар среди лиц с ХСН и ВИЧ-инфекцией, имеющих алкогольную зависимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкогольная зависимость является состоянием, утяжеляющим течение ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией, что проявляется более высокими значениями NT-proBNP плазмы крови, более высокими баллами шкалы оценки клинического состояния больных с ХСН в модификации В.Ю. Мареева, при этом ХСН чаще приобретает застойный характер. Эхокардио-

графические данные свидетельствуют о значимом преобладании дилатации правого предсердия и левого желудочка в группе больных с алкогольной зависимостью среди всех больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, вследствие формирования кардиомиопатии. Течение ХСН у ВИЧ-инфицированных больных на фоне алкогольной зависимости сопровождается нарушениями работы печени – в 3,5 раза

увеличивается шанс развития холестаза ($p = 0,002$; ОШ = 3,51; 95 % ДИ 1,58–7,81), что проявляется повышением уровня общего билирубина и активности гамма-глутамилтранспептидазы. Наличие алкогольной зависимости в 2,5 раза увеличивает шансы смерти больных с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции в течение 2 месяцев после поступления в стационар ($p = 0,041$; ОШ = 2,48, ДИ 1,09–5,65).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии со стандартами GCP и стандартами Хельсинской декларации.

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании получено у всех участников.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the standards of the GCP and the standards of the Declaration of Helsinki.

Informed consent for participation in the clinical trial was obtained from all participants.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Roerecke M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients*. 2021;13(10):3419. <https://doi.org/10.3390/nu13103419>.
- Cífková R, Krajčoviechová A. Alcohol and cardiovascular disease: Position Paper of the Czech Society of Cardiology. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27 Suppl:S6–S9. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5998>.
- Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol*. 2002;63(2):179–186. <https://doi.org/10.15288/jsa.2002.63.179>.
- Samet JH, Phillips SJ, Horton NJ et al. Detecting alcohol problems in HIV-infected patients: use of the CAGE questionnaire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(2):151–155. <https://doi.org/10.1089/088922204773004860>.
- Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41(6):479–488. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1058812>.
- Andersson C, Schou M, Gustafsson F, Torp-Pedersen C. Alcohol Intake in Patients With Cardiomyopathy and Heart Failure: Consensus and Controversy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(8):e009459. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009459>.
- Горячева О.Г., Козилова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):148–154. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-148-154>.
- Koziova NA, Goryacheva OG, Terekhina NA. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-148-154>.
- Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41(6):484–493. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>.
- Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>.
- Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В. с соавт. Анализ проницаемости эритроцитарных мембран и активности ферментов холестаза при острой алкогольной интоксикации и обострении хронического панкреатита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(9):132.
- Terekhina NA, Terekhin GA, Zhidko EV. et al. Analysis of the permeability of erythrocyte membranes and the activity of cholestasis enzymes in acute alcohol intoxication and exacerbation of chronic pancreatitis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014;59(9):132. (In Russ.)
- Терехина Н.А., Жидко Е.В., Терехин Г.А., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков и показатели антиоксидантной защиты при острой алкогольной интоксикации. *Медицинский алфавит*. 2017;4(28):53–54.
- Teryokhina NA, Zhidko EV, Teryokhin GA, Goryacheva OG. Oxidative modification of proteins and indicators of antioxidant protection in acute alcohol intoxication. *Medical alphabet*. 2017;4(28):53–54. (In Russ.)
- Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320(7):409–415. <https://doi.org/10.1056/NEJM198902163200701>.
- Wilke A, Kaiser A, Ferency I, Maisch B. Alcohol and myocarditis. *Herz*. 1996;21(4):248–257. (In German).
- Vary TC, Kimball SR, Sumner A. Sex-dependent differences in the regulation of myocardial protein synthesis following long-term ethanol consumption. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(2):R778–787. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00203.2006>.
- Mouton AJ, Ninh VK, El Hajj EC et al. Exposure to chronic alcohol accelerates development of wall stress and eccentric remodeling in rats with volume overload. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.04.010>.
- Rodriguez A, Chawla K, Umoh NA et al. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? *Biomolecules*. 2015;5(4):3193–3203. <https://doi.org/10.3390/biom5043193>.
- Liu R, Sun F, Armand LC et al. Chronic Ethanol Exposure Induces Deleterious Changes in Cardiomyocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(6):2314–2331. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10267-y>.

18. Laurent D, Mathew JE, Mitry M et al. Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: a potential contribution by mitochondrial topoisomerases. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(4):381–389. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu029>.
19. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(4):291–308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>.
20. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1753–1759. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00625-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00625-2).
21. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(2):117–120. <https://doi.org/10.1007/s11883-008-0017-z>.
22. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1993–1998. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.1993>.
23. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):427–436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.641>.
24. Mukamal K. Alcohol intake and noncoronary cardiovascular diseases. *Ann Epidemiol*. 2007;17(5 Suppl):S8–S12. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.01.003>.
25. Pang J, Wang J, Zhang Y et al. Targeting acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in heart failure—Recent insights and perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(8):1933–1941. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.10.004>.
26. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: Cardiohepatic interactions. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.007>.
27. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int*. 2015;35(12):2547–2555. <https://doi.org/10.1111/liv.12866>.
28. Laurent D, Edwards JG. Alcoholic cardiomyopathy: Multigenic changes underlie cardiovascular dysfunction. *J Cardiol Clin Res*. 2014;2(1):1022.
29. Seo Y, Aonuma K. Gamma-Glutamyl Transferase as a Risk Biomarker of Cardiovascular Disease — Does It Have Another Face? *Circ J*. 2017;81(6):783–785. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0409>.
30. Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гамма-глутамилтранспептидазы при различных интоксикациях. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20(4):78–82. EDN: <https://elibrary.ru/xcwgkm>.
- Terekhina NA, Terehin GA, Zhidko EV, Goryacheva OG. Oxidative modification of proteins, permeability of erythrocyte membranes and activity gamma-glutamyltranspeptidase in various intoxications. *Medical Science and Education of Ural*. 2019;20(4):78–82. EDN: <https://elibrary.ru/xcwgkm>.
31. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation*. 2005;112(14):2078–2080. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571919>.
32. Freiberg MS, McGinnis KA, Kraemer K et al. The association between alcohol consumption and prevalent cardiovascular diseases among HIV-infected and HIV-uninfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(2):247–253. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c6c4b7>.
33. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–622. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3728>.
34. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>.
35. Armah KA, McGinnis K, Baker J et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):126–136. <https://doi.org/10.1093/cid/cis406>.
36. Williams EC, Hahn JA, Saitz R et al. Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(10):2056–2072. <https://doi.org/10.1111/acer.13204>.
37. Day E, Rudd JHF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019;114(9):1670–1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>.
38. Lazarević AM, Nakatani S, Nesković AN et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1599–1606. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00565-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00565-9).

Информация об авторах**О. Г. Горячева**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
пропедевтики, o.goryacheva@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3336-229X>

Н. А. Терехина

доктор медицинских наук, профессор,
завкафедрой биохимии, terekhina@list.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0168-3785>

Г. А. Терехин

доктор медицинских наук, профессор,
завкафедрой экстремальной медицины и
товароведения, terehin-ga@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5633-0242>

Information about authors**O. G. Goryacheva**

PhD (Medicine), Associate Professor,
o.goryacheva@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3336-229X>

N. A. Terekhina

Doctor of Science (Medicine), Professor,
terekhina@list.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0168-3785>

G. A. Terehin

Doctor of Science (Medicine), Professor,
terehin-ga@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5633-0242>

Статья поступила в редакцию 02.11.2023;
одобрена после рецензирования 11.12.2023;
принята к публикации 12.12.2023.

The article was submitted 02.11.2023; approved
after reviewing 11.12.2023; accepted for publication
12.12.2023.