

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных острым алкогольным поражением сердца

В.В. Горбунов, А.В. Говорин, С.А. Алексеев

Читинская государственная медицинская академия. Чита, Россия

Serum cytokine levels in patients with acute alcohol heart pathology

V.V. Gorbunov, A.V. Govorin, S.A. Alekseev

Chita State Medical Academy. Chita, Russia

Цель. Изучить кардиогемодинамические показатели и содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с тяжелой алкогольной интоксикацией (АИ).

Материал и методы. Обследованы 102 больных с тяжелой АИ. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, в сыворотке крови определяли концентрации провоспалительных цитокинов.

Результаты. У больных с тяжелой АИ довольно часто (31,4%) диагностируется острое алкогольное поражение сердца (ОАПС). У этой категории больных выявлены наиболее значительные изменения эхокардиографических показателей и выраженное увеличение содержания цитокинов в сыворотке крови.

Заключение. У пациентов с ОАПС, осложненным фатальными аритмиями, наблюдается повышенное образование провоспалительных цитокинов по сравнению с больными без нарушений сердечного ритма, причем максимальная концентрация цитокинов регистрируется у пациентов с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка.

Ключевые слова: острое алкогольное поражение сердца, цитокины, кардиогемодинамика.

Aim. To investigate cardiohemodynamic parameters and serum cytokine levels in patients with severe alcohol intoxication (AI).

Material and methods. In total, 100 patients with severe AI were examined. All participants underwent 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring, echocardiography (EchoCG), and measurement of serum pro-inflammatory cytokine levels.

Results. In patients with severe AI, acute alcohol heart damage (AAHD) was diagnosed relatively often (31.4%). Among these individuals, EchoCG disturbances and increase in serum cytokine levels were maximal.

Conclusion. In patients with AAHD, complicated by fatal arrhythmias, pro-inflammatory cytokine synthesis was increased, comparing to arrhythmia-free patients. Maximal cytokine concentration was registered in patients with systolic and/or diastolic left ventricular dysfunction.

Key words: Acute alcohol heart damage, cytokines, cardiohemodynamics.

Проблема хронического алкоголизма является актуальной не только в наркологии, но и в клинике внутренних болезней, т.к. прогноз алкогольного заболевания зависит от морфофункционального состояния органов-мишеней, поражаемых при алкоголизме [2,5,9]. Частыми проявлениями этого заболевания являются патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Развернутая клиническая

картина алкогольной кардиомиопатии с явлениями сердечной недостаточности (СН), стойкими нарушениями ритма и проводимости, тромбоэмболическими осложнениями, кардиомегалией наблюдается редко [5,9]. Однако, при тщательном клинико-инструментальном обследовании не менее чем у 50% людей, злоупотребляющих алкоголем, можно обнаружить отчетливые доклинические признаки поражения сердца [9].

Особый интерес для клиницистов представляет алкогольное поражение сердца (АПС), возникающее при острой алкогольной интоксикации (ОАИ); в патогенезе АПС ведущая роль принадлежит метаболическим нарушениям, а основным клиническим симптомом служат опасные для жизни аритмии [4-6,10,11,13,14].

В настоящее время имеется достаточно сведений о роли компонентов иммунной системы, преимущественно провоспалительных цитокинов, в патогенезе: хронической СН [3] и аритмий [1,7,8]. Вместе с тем, роль нарушений в продукции цитокинов в патогенезе острого АПС (ОАПС) остается неизученной.

Целью данной работы явилось изучение особенностей изменения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАПС с учетом гемодинамических изменений.

Материалы и методы

Обследованы 102 мужчины с тяжелой АИ. Абсолютное большинство больных имели клиническую картину алкогольной комы – уровень алкоголя в крови составил 3–5‰, в моче 3,5–6‰. Возраст больных колебался от 20 до 35 лет (средний возраст – $26 \pm 5,4$). В контрольную группу вошли 22 здоровые мужчины.

Критериями исключения из исследования явились: блокада ножек пучка Гиса, постоянная форма мерцательной аритмии, эндокринная патология, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, тяжелая сопутствующая патология, возраст > 35 лет.

Всем пациентам, кроме общеклинического исследования осуществлялось холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) при помощи мониторингового комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате «Logic 400». У каждого обследуемого определяли следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КДО) ЛЖ, рассчитывали индекс КДО (и КДО), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), минутный объем (МО), сердечный индекс (СИ), фракцию выброса (ФВ) и массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс объем/масса (ИОМ) [12]. Допплер-ЭхоКГ проводили в импульсно-волновом режиме; по доплер-кривой трансмитрального потока определяли различные параметры диастолической функции ЛЖ [15].

Содержание цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухолей α (TNF- α) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Протеиновый контур».

При статистической обработке полученных результатов использовали электронные таблицы Excel 2000. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. В случае асимметричного распределения признака его значения подвергались логарифмической трансформации. Это позволило приблизить распреде-

ление данных к нормальному и применить методы параметрической статистики. Статистически значимыми при сравнении одной пары величин считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

При тяжелой АИ в 31,4% ($n=32$) случаев диагностировалось ОАПС, проявляющееся потенциально опасными транзиторными нарушениями ритма: у 46,9% пациентов регистрировались пароксизмальные наджелудочковые нарушения ритма, у 53,1% желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Lown B. 1983 (1 группа). У остальных больных с ОАИ ($n=79$) при ХМ ЭКГ нарушения ритма и проводимости, опасные для жизни, отсутствовали (2 группа).

При анализе морфофункциональных показателей у больных с ОАИ установлено, что наиболее значимые изменения регистрировались со стороны таких параметров, как УО, УИ, МО, СИ (таблица 1). У пациентов 1 группы (ОАПС) отмечено увеличение указанных показателей по сравнению с контролем и с больными 2 группы. Напротив, у пациентов 2 группы зафиксировано достоверное снижение УО и УИ ($p < 0,05$). У пациентов 1 группы указанные изменения происходили на фоне значительно возрастающего КСО и менее значимого увеличения КДО, что приводило к достоверному снижению такого расчетного показателя, как ФВ ($p < 0,05$); у пациентов 2 группы увеличение указанных объемов носило равномерный характер и не вызывало значимого снижения ФВ.

В целом в группе больных с тяжелой АИ снижение ФВ (ниже нормальных значений) обнаружено у 31 пациента (30,4%).

При изучении показателей трансмитрального потока выявлено, что при тяжелой ОАИ в 59,8% случаев ($n=61$) диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ. Необходимо отметить, что как диастолические, так и систолические нарушения наиболее часто регистрировались у больных с транзиторными аритмиями.

Результаты иммунологических исследований, проведенных в изучаемых группах, представлены в таблице 2. У пациентов 1 и 2 групп имели место односторонние изменения уровня изучаемых цитокинов, проявляющиеся значительным увеличением их концентрации в сыворотке крови, причем наибольшие значения данных медиаторов отмечались у пациентов с транзиторными фатальными аритмиями.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных с ОАИ (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Больные с ОАИ	
		Больные без АПС (n=70)	Больные с АПС (n=32)
ЛП (мм)	31,33±2,74	32,18±3,47	34,58±4,07*,#
ПЖ (мм)	17,83±1,75	20,08±3,10*	21,42±3,91*
Ln (ТЗС, мм)	1,96±0,10	2,11±0,11*	2,15±0,15*
Ln (МЖП, мм)	2,01±0,07	2,11±0,11*	2,15±0,16*
Ln (КСО, мл)	3,40±0,27	3,49±0,40	3,66±0,35*,#
Ln (КДО, мл)	4,42±0,13	4,40±0,30	4,61±0,27*,#
Ln (иКДО, мл/м²)	3,81±0,07	3,82±0,30	4,01±0,25*,#
Ln (УО, мл)	3,96±0,13	3,83±0,37*	4,07±0,39*,#
Ln (УИ, мл/м²)	3,35±0,07	3,26±0,37*	3,48±0,38*,#
Ln (МО, л/мин)	1,18±0,13	1,35±0,37*	1,71±0,41*,#
Ln (СИ, л/мин/м²)	0,56±0,10	0,78±0,37*	1,12±0,40*,#
ФВ (%)	63,30±6,43	59,57±11,58	57,94±11,23*
ММЛЖ (г)	119,65±21,63	140,62±29,91*	153,12±34,36*
ИОМ (мл/г)	0,71±0,04	0,63±0,25*	0,69±0,15

Примечание: * — указана достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных (p<0,05); Ln — натуральный логарифм.

Концентрация IL-1β у этой категории пациентов увеличивалась на 59,8% по сравнению с контролем и на 12,5% по сравнению с больными без нарушений ритма; уровни IL-4 и TNF-α на 59,7% и 99,4% соответственно, по сравнению с контролем; на 27,2% и 10,3% соответственно, по сравнению со 2 группой.

со стороны продукции IL-4, однако эти изменения не достигали статистической значимости (таблица 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с ОАИ в зависимости от состояния диастолической функции ЛЖ (M±SD)

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с ОАИ (M±SD)			
Показатель	Контрольная группа (n = 22)	Больные с ОАИ	
		Больные без АПС (n = 70)	Больные с диастолической дисфункцией (n = 61)
Ln (IL-1β, пкг/мл)	3,38±0,59	4,80±1,17*	5,40±1,10*,#
Ln (IL-4, пкг/мл)	3,25±0,39	4,08±1,48*	5,19±1,11*,#
Ln (TNF-α, пкг/мл)	2,93±0,51	5,06±1,31*	5,58±0,77*,#

Примечание: * — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных (p<0,05); Ln — натуральный логарифм.

При анализе изменений уровня цитокинов у пациентов с ОАИ, имеющих диастолическую дисфункцию, зафиксировано, что концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α у этих больных достоверно увеличивались по сравнению с пациентами, у которых процессы расслабления миокарда ЛЖ не изменялись. Аналогичная тенденция наблюдалась

Содержание изучаемых цитокинов крови у больных с тяжелой АИ существенно зависело от наличия или отсутствия систолической дисфункции. Концентрация IL-1β и TNF-α у пациентов со снижением общей сократимости была на 12,5% и 10,4% соответственно, выше по сравнению с аналогичными показателями больных с нормальной ФВ (p<0,05). При межгрупповом сравнении уровня IL-4 достоверные изменения отсутствовали (таблица 4).

Таблица 4

Содержание цитокинов сыворотки крови больных с ОАИ в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n = 22)	Больные с ОАИ	
		Больные без систолической дисфункции (n = 71)	Больные с систолической дисфункцией (n = 31)
Ln (IL-1β, пкг/мл)	3,38±0,59	4,64±1,21*	5,22±1,15*.#
Ln (IL-4, пкг/мл)	3,25±0,39	4,10±1,33*	4,50±1,51*
Ln (TNF-α, пкг/мл)	2,93±0,51	4,81±1,19*	5,31±1,22*.#

Примечание: * - достоверность различий показателей с контрольной группой; # - достоверность различий показателей между группами обследованных больных (p<0,05); Ln – натуральный логарифм.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена ведущая роль транзиторных опасных для жизни нарушений ритма сердца в клинической картине поражения сердца при ОАИ, что согласуется с данными литературы [4,5]. Другим, не менее важным, проявлением АПС являются кардиогемодинамические расстройства. Данные о доминировании тех или иных гемодинамических нарушений при АПС весьма противоречивы. Большинство авторов считают, что при АПС в первую очередь страдает систолическая функция ЛЖ [9]. Самым частым нарушением функции миокарда при АИ является диастолическая дисфункция, которая диагностируется более чем у половины этих больных. В свою очередь, снижение насосной функции наблюдается у трети пациентов данной категории.

Литература

1. Аникин В.В., Калинин М.Н., Ворона Ю.Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями сердечного ритма. РКЖ 2001; 6: 31-9.
2. Артемчук А.Ф. Алкоголизм и поражение сердца: клинические особенности, электрофизиологические и психологические корреляции. Україн вісн психоневр 1999; 7(2): 85-7.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Сердечная недостаточность 2000; 1(4): 15-21.
4. Вирганская И.М. Внезапная смерть и алкоголь. Здоровоохран РФ 1991; 6: 18-25.
5. Грудцын Г.В. Поражение сердца у больных хроническим алкоголизмом. Кардиология 1991; 4: 94-100.
6. Говорин А.В., Филев А.П. Нарушения сердечного ритма при отравлении алкоголем при проведении суточного мониторирования ЭКГ. Матер XVI научно-практич конферен врачей. Чита 1990; 97-8.
7. Никитин А.В., Земсков А.М., Земсков В.М., Гусманов В.А. Клинико-иммунологические аспекты идиопатических желудочковых аритмий. Кардиология 1992; 32(3): 52-5.
8. Митченко Е.И., Якушко Л.В., Беляева Т.В. Аутоиммунные

Необходимо отметить, что обнаруженные кардиогемодинамические нарушения наиболее часто встречаются у пациентов с ОАИ, имеющих преходящие фатальные аритмии.

Литературные данные о связи активации иммунной системы с нарушениями внутрисердечной гемодинамики немногочисленны [1,3] и касаются преимущественно роли провоспалительных цитокинов в патогенезе СН при ИБС, миокардитах, дилатационной кардиомиопатии [7,3]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о важном значении повышенной продукции цитокинов в механизмах формирования ОАПС. Наиболее высокие уровни IL-1β, IL-4 и TNF-α регистрировались у больных с ОАИ, у которых диагностированы нарушения ритма сердца, опасные для жизни. В нарушении процессов сокращения и расслабления ЛЖ при АИ имело значение повышение продукции провоспалительных цитокинов – IL-1β и TNF-α (p<0,05). Изменения концентрации IL-4 у данной категории больных недостоверны.

Заключение

Таким образом, поражение сердца при тяжелой АИ проявляется транзиторными аритмиями, опасными для жизни, и кардиогемодинамическими нарушениями. Диастолическая дисфункция ЛЖ у таких больных присутствует почти в 2 раза чаще, чем систолическая. Массивная продукция провоспалительных цитокинов имеет важное значение в механизмах аритмогенеза и расстройствах кардиогемодинамики у пациентов с ОАИ.

- процессы у больных суправентрикулярными тахикардиями. 1-й Конгресс ассоц кардиол стран СНГ тезисы. Москва 1997; 237.
9. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Москва «Универсум публишинг» 2001; 369-78.
10. Угрюмов А.И. Органная патология и причины смерти больных, злоупотребляющих алкоголем. Вopr наркол 1990; 3: 47-50.
11. Филев А.П. Некоторые патогенетические механизмы развития сердечных аритмий при остром алкогольном поражении сердца: Автореф дисс канд мед наук. Чита 1998.
12. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва «Практика» 1993; 66-80.
13. Hemery Y, Broustet H, Guiraud O, et al. Alcohol and rhythm disorders. Ann Cardiol Angeiol 2000; 49: 473-9.
14. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Chest 2003; 123: 1320-5.
15. Nishimura RA, Tajik AJ. Evalution of diastolic filling of left ventricular in health and disease: doppler EchoCG in the clinicians rosetta stone. JACC 1997; 30: 8-18.

Поступила 10/11-2004