

Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.

Цель. Изучение взаимосвязи N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с клинической симптоматикой, структурно-функциональными изменениями сердца у больных с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выявление факторов риска тяжелой недостаточности кровообращения.

Материал и методы. В течение года в стационаре обследовано 150 больных, инфицированных ВИЧ, с наличием типичных симптомов и признаков стабильной ХСН. Среди них ХСН, подтвержденная структурно-функциональными изменениями сердца и увеличением NT-proBNP выше значения 125 пг/мл в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2020), была определена у 83 (55,3%) пациентов. Эти больные были разделены на 3 группы в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови: первая группа составила 54 больных, концентрация NT-proBNP — 125-700 пг/мл, вторая группа — 12 пациентов, концентрация NT-proBNP — 701-1500 пг/мл, третья группа — 17 обследуемых, концентрация NT-proBNP — >1500 пг/мл.

Результаты. По мере увеличения NT-proBNP у больных ХСН и ВИЧ статистически значимо снижалась фракция выброса левого желудочка ($p=0,005$), увеличивалась тяжесть симптомов и функциональный класс ХСН ($p<0,001$), частота хронической болезни почек ($p<0,001$), хронических вирусных гепатитов В и/или С ($p=0,011$), перенесенного инфекционного эндокардита ($p=0,002$), тромбозомболических осложнений ($p=0,007$), хронической обструктивной болезни легких ($p=0,016$), пневмонии ($p=0,002$) и воспалительных заболеваний при госпитализации ($p=0,002$), тяжелой тромбоцитопении ($p=0,032$). Найдены статистически значимые различия между группами по частоте снижения кластера 4 дифференциации антигенов <200 кл/мкл ($p=0,013$).

Заключение. У больных ВИЧ-инфекцией с клиническими симптомами недостаточности кровообращения частота верификация диагноза ХСН в соответствии с Российскими рекомендациями (2020) составила 55,3%. У 62,7% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН была выявлена сохраненная фракция выброса левого желудочка. Среди коморбидной патологии выявлено 9 факторов риска развития тяжелой ХСН у больных ВИЧ при NT-proBNP >1500 пг/мл. При наличии хронической болезни почек и воспалительных заболеваний при госпитализации относительный риск развития тяжелой ХСН у больных ВИЧ-инфекцией увеличен более чем в 6 раз, при наличии тромбозомболических осложнений — в 5,3 раза, инфекционного эндокардита — в 4,4 раза, пневмонии при госпитализации и тяжелой тромбоцитопении — более чем в 3,5 раза, хронической обструктивной болезни легких — в 2,1 раза, хронических вирусных гепатитов В и/или С — в 1,7 раза. По мере утяжеления ВИЧ-инфекции (кла-

стер 4 дифференциации антигенов <200 кл/мкл) риск тяжелой ХСН возрастает в 1,6 раза.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, хроническая сердечная недостаточность, натрийуретический пептид.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Горячева О. Г. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3336-228X, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, CD4 — кластер 4 дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, RR — относительный риск.

Рукопись получена 06.01.2021

Рецензия получена 12.01.2021

Принята к публикации 26.01.2021



Для цитирования: Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4275. doi:10.15829/1560-4071-2021-4275

Risk factors of severe heart failure in HIV-positive patients

Goryacheva O. G., Koziołova N. A.

Aim. To study the relationship of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) with clinical symptoms, structural and functional cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients with heart failure (HF), as well as to identify risk factors for severe HF.

Material and methods. During the year, 150 HIV-positive patients with typical symptoms and signs of stable HF were examined in the hospital. Among them, HF, confirmed by structural and functional cardiac changes and NT-proBNP increase above 125 pg/ml, was identified in 83 (55,3%) patients. These patients were divided into 3 groups depending on the blood concentration of NT-proBNP: group 1 ($n=54$) — patients with NT-proBNP of 125-700 pg/ml; group 2 ($n=12$) — patients

with NT-proBNP of 701-1500 pg/ml; group 3 ($n=17$) — patients with NT-proBNP >1500 pg/ml.

Results. As NT-proBNP increased in HIV-positive patients with HF, the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) significantly decreased ($p=0,005$). Also, the increase in the severity of HF symptoms ($p<0,001$), prevalence of chronic kidney disease (CKD) ($p<0,001$), chronic hepatitis B and/or C ($p=0,011$), prior infective endocarditis ($p=0,002$), thromboembolic events ($p=0,007$), chronic obstructive pulmonary disease ($p=0,016$), pneumonia ($p=0,002$) and inflammatory diseases during hospitalization ($p=0,002$), severe thrombocytopenia ($p=0,032$). We revealed significant differences between

the groups in the frequency of decreased cluster of differentiation antigen 4 (CD4) <200 cells/ μ l ($p=0,013$).

Conclusion. In HIV-positive patients with clinical symptoms of HF, the prevalence of its verification in accordance with Russian guidelines (2020) was 55,3%. In 62,7% of HIV-positive patients with HF, preserved EF was detected. Among the comorbidities, 9 risk factors of severe HF in HIV-positive patients with NT-proBNP >1500 pg/ml were identified. With CKD and inflammatory diseases during hospitalization, the relative risk of severe HF in patients with HIV infection is increased by more than 6 times, while with thromboembolic events — 5,3 times, infective endocarditis — 4,4 times, pneumonia during hospitalization and severe thrombocytopenia — more than 3,5 times, chronic obstructive pulmonary disease — 2,1 times, chronic hepatitis B and/or C — 1,7 times. As HIV infection progresses (CD4 <200 cells/ μ l), the risk of severe HF increases 1,6 times.

Key words: human immunodeficiency virus, heart failure, natriuretic peptide.

Relationships and Activities: none.

E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Goryacheva O. G. ORCID: 0000-0002-3336-228X, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Corresponding author:
nakoziolova@mail.ru

Received: 06.01.2021 **Revision Received:** 12.01.2021 **Accepted:** 26.01.2021

For citation: Goryacheva O. G., Koziolova N. A. Risk factors of severe heart failure in HIV-positive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4275. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4275

У больных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) описано широкое многообразие клинических форм поражения системы кровообращения, которые на заключительном этапе сердечно-сосудистого континуума могут приводить к развитию сердечной недостаточности (СН) [1]. По данным Feinstein MJ, et al. (2018) диагноз хронической СН (ХСН), внесенный в систему страхования США, выявляется более чем в 2 раза чаще у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами, не страдающими этим заболеванием (относительный риск (RR): 2,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38–3,21), и составляет 2,1% среди лиц в данной популяции больных [2]. Имеются сведения о том, что по мере увеличения вирусной нагрузки и снижения количества клеток CD4+, увеличивается риск развития ХСН у больных ВИЧ.

Известно, что у ВИЧ-инфицированных больных при наличии ХСН и по мере увеличения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) статистически значимо возрастает риск общей и сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций, связанных с недостаточностью кровообращения [3].

По мере изменения лечения ВИЧ изменилась и патофизиология ХСН у данной категории больных [4]. На первых этапах при отсутствии контроля над ВИЧ-инфекцией формирование ХСН было связано с быстро развивающейся кардиомиопатией, нередко с перикардальным выпотом, и высоким риском смертельных исходов. С широким распространением эффективной антиретровирусной терапии (АРТ) СН у ВИЧ-инфицированных больных стала хроническим заболеванием, в прогноз которого вносит негативный вклад не только ВИЧ-ассоциированная хроническая иммунная дисрегуляция и воспаление, но и полиморбидность, увеличивающаяся с возрастом, и состояние других органов и систем. Это создает определенные трудности в диагностике ХСН у больных ВИЧ-инфекцией и предопределяет поиск дополнительных факторов риска (ФР) ее развития и прогрессирования, требующих своевременной коррекции.

Кроме этого, есть предположение о том, что у ВИЧ-инфицированных больных при наличии ХСН увеличение или исходно высокие значения NT-proBNP могут быть связаны не только с прогрессированием или тяжелой недостаточностью кровообращения, но и с наличием такой коморбидной патологии, как низкий индекс массы тела, метаболический синдром, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек (ХБП) [5–7].

Таким образом, оценка взаимосвязи концентрации натрийуретических пептидов (НУП) с другими диагностическими критериями ХСН и поиск ФР ее прогрессирования у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной задачей, решение которой позволит обеспечить профилактику, раннее выявление и лечение этого грозного осложнения.

Цель исследования: изучение взаимосвязи NT-proBNP с клинической симптоматикой, структурно-функциональными изменениями сердца у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН и выявление ФР тяжелой недостаточности кровообращения.

Материал и методы

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Было выполнено одномоментное скрининговое пилотное клиническое исследование. В течение года в многопрофильном стационаре в исследование было последовательно включено 150 больных, инфицированных ВИЧ, с наличием типичных симптомов и признаков стабильной ХСН. Среди них ХСН, подтвержденная структурно-функциональными изменениями сердца и увеличением NT-proBNP >125 пг/мл в соответствии с Российскими рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Научно-практическим Советом Минздрава России, была определена лишь у 83 (55,3%) пациентов, причем у 73 (88,0%) — с сохраненной и про-

межуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [8]. С учетом наличия среди больных, включенных в исследование, преимущественно ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ и такой коморбидной патологии, как низкий индекс массы (20,9 [17,8; 22,4]), ХБП (22,9%), фибрилляция предсердий (3,6%), которая может самостоятельно влиять на уровень NT-proBNP, больные были разделены на 3 группы в зависимости от его концентрации в крови [9, 10]. В первую группу было включено 54 больных, концентрация NT-proBNP в крови у которых была в диапазоне 125–700 пг/мл, во вторую группу — 12 пациентов с концентрацией NT-proBNP в крови 701–1500 пг/мл, в третью группу — 17 обследуемых с концентрацией NT-proBNP в крови >1500 пг/мл.

Критериями не включения в исследование были наличие острого коронарного синдрома давностью <3 мес., инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью до 3 мес., острая СН или декомпенсированная ХСН, злокачественные новообразования, психические заболевания, препятствующие подписанию добровольного информированного согласия.

Концентрация NT-proBNP в плазме крови определялась с использованием реактивов “Вектор Бест” (Россия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Клиническую симптоматику ХСН и функциональные классы (ФК) оценивали в соответствии со шкалой оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева (ШОКС) и тестом 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Структурно-функциональное состояние сердца определялось по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ. ФВ ЛЖ определялась методом Simpson. Сниженной считалась ФВ ЛЖ <40%, промежуточной — 40–49%, сохраненной — 50% и выше. Диастолическая дисфункция ЛЖ определялась по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного и импульсно-волнового доплера, а также тканевой доплерографии. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) подтверждалась увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у мужчин >115 г/м², у женщин >95 г/м².

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 13.0. Проведен анализ распределений признаков по Колмогорову-Смирнову и Шапиро-Уилку. При распределении количественных признаков, отличающемся от нормального, показатели были представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [LQ; UQ]). При наличии согласия с нормальным распределением количественных признаков рассчитывались среднеарифметическое значение и среднеквадратичное

отклонение ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты проявления признака и частоты выявления признака в процентах (%). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для сравнения показателей между тремя группами использовались параметрические и непараметрические методы: критерий Ньюмена-Кейлса, Краскела-Уоллиса, χ^2 . При попарном сравнении групп применялись критерий Манна-Уитни и χ^2 , при этом критическое значение уровня статистической значимости принималось <0,017. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Для оценки тесноты связи между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. Для изучения взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и статистически значимо отличающимися показателями между группами были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. При составлении таблиц сопряженности также определены отношения шансов (ОШ), RR, чувствительность, специфичность и 95% ДИ для этих показателей.

Результаты

Сравнение демографических, анамнестических и клинических показателей пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых представлено в таблице 1.

По мере увеличения NT-proBNP у ВИЧ-инфицированных больных статистически значимо увеличивалась частота хронических вирусных гепатитов В и С, перенесенного инфекционного эндокардита, тромбоэмболических осложнений (ТЭО), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии и воспалительных заболеваний. По остальным клинико-анамнестическим и демографическим показателям группы статистически значимо не отличались.

При проведении корреляционного анализа выявлены сильной степени зависимости прямые взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и частотой вирусного гепатита В и С ($r=0,766$; $p<0,001$), а также частотой инфекционного эндокардита в анамнезе ($r=0,589$; $p<0,001$), средней степени зависимости между уровнем NT-proBNP и частотой ТЭО в анамнезе ($r=0,322$; $p=0,024$), а также частотой ХОБЛ ($r=0,322$; $p=0,016$), частотой пневмонии при госпитализации ($r=0,381$; $p=0,004$), частотой воспали-

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатели	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Возраст, лет	36,0 [32,0; 40,0]	35,0 [35,0; 38,0]	38,0 [34,0; 40,0]	0,570	0,724	0,282	0,597
Пол, мужской, n (%)	34 (63,0)	6 (50,0)	9 (52,9)	0,761	0,011	0,875	0,460
Курение, n (%)	34 (63,0)	8 (66,7)	14 (82,4)	0,313	0,809	0,330	0,136
Алкоголизм, n (%)	13 (24,1)	5 (41,7)	7 (41,2)	0,104	0,215	0,978	0,171
Наркопотребление, n (%)	41 (76,0)	10 (83,3)	16 (94,1)	0,219	0,579	0,347	0,100
ИМТ, кг/м ²	20,360 [18,658; 23,505]	21,500 [17,950; 23,390]	20,408 [19,410; 20,980]	0,787	0,674	0,746	0,557
САД офисное, мм рт.ст.	124,88±17,49	126,90±22,56	134,52±28,00	0,320	0,658	0,585	0,122
ДАД, офисное, мм рт.ст.	76,77±13,41	79,40±18,69	84,35±21,95	0,380	0,834	0,471	0,172
ИБС, стенокардия напряжения, n (%)	4 (7,4)	0 (0)	2 (11,8)	0,541	0,330	0,218	0,573
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,588	0,498	-	0,420
КШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,770	0,634	-	0,572
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	9 (16,7)	2 (16,7)	5 (29,4)	0,569	1,000	0,424	0,249
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	2 (11,8)	0,124	0,634	0,218	0,076
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	2 (3,7)	0 (0)	1 (5,9)	0,735	0,498	0,406	0,733
Сахарный диабет, n (%)	5 (9,3)	0 (0)	1 (5,9)	0,532	0,272	0,372	0,662
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	18 (33,4)	3 (25,0)	11 (64,7)	0,124	0,575	0,035	0,021
Хронический вирусный гепатит В и С, n (%)	30 (55,6)	6 (50,0)	16 (94,2)	0,011	0,971	0,022	0,010
Цирроз, n (%)	8 (14,8)	2 (16,7)	7 (41,2)	0,060	0,778	0,319	0,048
Хронический панкреатит, n (%)	14 (25,9)	4 (33,3)	5 (29,4)	0,861	0,871	0,856	0,976
Инфекционный эндокардит в анамнезе, n (%)	5 (9,3)	0 (0)	7 (41,2)	0,002	0,650	0,035	0,008
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	5 (29,4)	0,007	0,945	0,119	0,024
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	18 (33,4)	7 (58,3)	12 (70,6)	0,016	0,199	0,774	0,016
Пневмония при госпитализации, n (%)	8 (14,8)	1 (8,3)	9 (52,9)	0,002	0,900	0,037	0,004
Воспалительные заболевания при госпитализации, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	6 (35,3)	0,002	0,945	0,065	0,006
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	27 (50,0)	6 (50,0)	9 (52,9)	0,790	1,000	0,875	0,832
Прием АРТ, n (%)	7 (13,0)	3 (25,0)	0 (0)	0,070	0,292	0,029	0,117
Анемия, n (%)	35 (64,9)	9 (75,0)	12 (70,6)	0,365	0,498	0,050	0,040
Тромбоцитопения, n (%)	19 (35,2)	5 (41,7)	11 (64,7)	0,160	0,672	0,219	0,031

Сокращения: АРТ — антиретровирусная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

тельных заболеваний при госпитализации ($r=0,381$; $p=0,006$).

Результаты сравнения медикаментозного лечения по группам обследуемых представлены в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой разнице между группами в частоте применения диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. По остальным лекарственным препаратам статистически значимых различий в частоте назначений между группами не было найдено.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней силы прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и частотой применения диуретиков ($r=0,437$; $p=0,002$), а также частотой назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($r=0,346$; $p=0,009$).

Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых, представлены в таблице 3.

Среди больных ВИЧ-инфекцией и ХСН частота сохраненной ФВ ЛЖ составила 62,7%, промежуточной — 25,3%, сниженной — 12,0% ($p_{mg}<0,001$). По мере увеличения NT-proBNP отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ.

Полученные результаты, также свидетельствующие о наличии статистически значимых различий между группами по тяжести ХСН, оцененной по ШОКС, результатам ТШХ, ФК ХСН, а также по ИММЛЖ. Группы статистически значимо не отличались по показателям диастолической функции ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа выявлены средней степени зависимости прямые взаимо-

Таблица 2

**Структура медикаментозного лечения у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатели	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Диуретики, n (%)	3 (5,6)	3 (25,0)	7 (41,2)	0,002	0,039	0,366	0,002
иАПФ, n (%)	14 (26,0)	2 (16,7)	6 (35,3)	0,630	0,223	0,269	0,453
АРА, n (%)	2 (3,7)	1 (8,3)	3 (17,6)	0,175	0,532	0,473	0,050
Бета-блокаторы, n (%)	7 (13,0)	1 (8,3)	4 (23,5)	0,575	0,656	0,286	0,293
АМКР, n (%)	14 (26,0)	3 (25,0)	11 (64,7)	0,011	0,947	0,035	0,003
Антикоагулянты, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (5,9)	0,538	0,631	0,392	0,389
ИПП, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	5 (29,4)	0,210	0,634	0,038	<0,001
Статины, n (%)	0 (0,0)	4 (30,0)	0 (0)	-	<0,001	0,010	-
НПВС, n (%)	23 (42,6)	0 (0)	5 (29,4)	0,392	0,005	0,038	0,332
Антибиотики, n (%)	38 (70,4)	3 (25,0)	12 (70,6)	0,864	0,003	0,015	0,986
Препараты железа, n (%)	10 (18,5)	1 (8,3)	4 (23,5)	0,608	0,392	0,286	0,650
Аспирин, n (%)	1 (1,9)	0 (0)	2 (11,8)	0,124	0,634	0,218	0,076
НИОТ, n (%)	9 (16,7)	3 (25,0)	1 (5,9)	0,356	0,498	0,141	0,265
ННИОТ, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0,433	0,403	-	0,321
ИП, n (%)	6 (11,2)	3 (25,0)	1 (5,9)	0,278	0,205	0,141	0,528

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИП — ингибиторы протеазы, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, P_{mg} — мультигрупповое.

Таблица 3

**Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатель	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ЧСС покоя, уд./мин	84,69±14,44	88,76±20,19	89,30±18,86	0,460	0,276	0,766	0,294
ТШХ, м	410 [375; 500]	275 [178; 375]	350 [250; 400]	0,010	0,019	0,874	0,014
ШОКС, баллов	5,1 [4,2; 7,4]	7,3 [4,9; 6,8]	8,2 [6,1; 8,9]	0,002	0,016	0,377	<0,001
ФК ХСН	2,2 [1,7; 2,4]	2,8 [2,4; 3,1]	3,0 [2,8; 3,2]	<0,001	<0,001	0,097	<0,001
ФВ ЛЖ, %	56,65±11,41	59,33±9,54	45,81±12,57	0,005	0,490	0,006	0,004
ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	12 (22,3)	1 (8,4)	8 (47,1)	0,057	0,273	0,026	0,047
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	2 (3,7)	1 (8,4)	7 (41,2)	<0,001	0,486	0,051	<0,001
Е/А ЛЖ	1,21 [0,99; 1,72]	1,21 [0,95; 1,52]	0,97 [0,85; 1,24]	0,250	0,503	0,069	0,158
IVRT ЛЖ, мс	87,01±24,39	113,12±34,84	103,50±48,43	0,170	0,132	0,603	0,380
Е/е'	5,82 [5,17; 7,09]	7,09 [5,87; 7,30]	12,30 [6,99; 17,00]	0,264	0,321	0,523	0,171
ИММЛЖ, г/м ²	135 [108; 164]	152 [127; 160]	184 [167; 200]	0,004	0,458	0,081	0,001
ГЛЖ, n (%)	27 (50,0)	7 (58,4)	12 (70,6)	0,120	0,601	0,494	0,136
ИОЛП, мл/м ²	18,98 [14,65; 27,94]	24,42 [18,47; 40,55]	20,90 [17,97; 36,05]	0,264	0,236	0,608	0,335
NT-proBNP, пг/мл	286,41 [180,20; 423,94]	1023,96 [937,99; 1132,90]	2191,70 [2138,00; 2750,12]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, P_{mg} — мультигрупповое.

связи между уровнем NT-proBNP и ШОКС ($r=0,472$; $p<0,001$), а также ИММЛЖ ($r=0,441$; $p<0,001$), средней степени зависимости обратная взаимосвязь с ТШХ ($r=-0,479$; $p=0,016$).

Результаты лабораторных исследований по группам обследуемых представлены в таблице 4.

Получены статистически значимые различия между группами по концентрации в сыворотке крови мочевины, общего билирубина, креатинина, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по частоте снижении кластера 4 дифференциации антигенов (CD4) <200 кл/мкл, частоте снижения тромбоцитов

Таблица 4

**Показатели лабораторных исследований у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН
в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови по группам обследуемых (n=83)**

Показатели	Первая группа (n=54)	Вторая группа (n=12)	Третья группа 3 (n=17)	P _{mg}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1 [4,3; 6,2]	5,0 [4,7; 5,6]	5,0 [3,8; 6,2]	0,810	0,877	0,779	0,826
Мочевина, ммоль/л	5,0 [3,8; 8,1]	4,2 [3,8; 5,1]	17,8 [9,2; 30,9]	0,006	0,635	0,018	<0,001
АЛТ, ед./л	27,0 [20,4; 39,5]	24,5 [17,0; 52,2]	27,3 [22,4; 63,1]	0,772	0,988	0,859	0,599
АСТ, ед./л	38,4 [23,3; 63,8]	56,2 [40,4; 114,7]	48,2 [32,4; 115,3]	0,164	0,052	0,645	0,145
Na ⁺ , ммоль/л	142 [138; 146]	142 [137; 152]	140 [135; 142]	0,345	0,863	0,767	0,103
K ⁺ , ммоль/л	4,1 [3,7; 4,5]	3,8 [3,1; 4,3]	4,7 [3,5; 4,9]	0,312	0,038	0,101	0,628
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 [10,4; 12,9]	10,5 [9,8; 25,0]	28,3 [13,1; 69,7]	0,001	0,181	0,134	<0,001
Креатинин, ммоль/л	85 [67; 99]	85 [65; 103]	231 [168; 383]	<0,001	0,195	0,009	<0,001
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	96 [77; 113]	100,00 [83,00; 105,00]	22,00 [17,00; 39,00]	<0,001	0,110	0,006	<0,001
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	6 (11,2)	3 (25)	10 (58,9)	<0,001	0,204	0,071	<0,001
СОЭ, мм/ч	40 [20; 60]	42 [20; 60]	56 [24; 67]	0,473	0,895	0,169	0,291
CD4 кл/мкл	150 [50; 300]	122 [16; 260]	90 [21; 230]	0,470	0,579	0,721	0,298
CD4 <200 кл/мкл	31 (57,4)	6 (50,0)	16 (94,1)	0,013	0,884	0,022	0,013
СРБ, мг/л	29 [12; 96]	26 [14; 82]	70 [12; 176]	0,295	0,130	0,459	0,454
СРБ >10 мг/л	15 (27,8)	8 (66,7)	6 (35,3)	0,039	0,027	0,198	0,774
Тромбоциты, тыс./мкл	194 [133; 300]	138 [100; 285]	125 [40; 164]	0,035	0,459	0,185	0,010
Тромбоциты <100 тыс./мкл, n (%)	6 (11,2)	2 (16,7)	7 (41,2)	0,032	0,965	0,319	0,015
Гемоглобин, г/л	96,9±27,7	89,1±18,2	91,0±26,5	0,569	0,390	0,926	0,446

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, CD — кластер дифференциации антигенов, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, P_{mg} — мультигрупповое.

Таблица 5

**ОШ и RR развития тяжелой ХСН (NT-proBNP >1500 пг/мл) у ВИЧ-инфицированных больных
в зависимости от наличия дополнительных ФР (n=71)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	RR	95% ДИ	Чувствительность, 95% ДИ, %	Специфичность, 95% ДИ, %
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	19,2	4,3-95,6	6,4	2,7-14,0	66,7 [4,8; 81,5]	90,7 [83,5; 95,6]
Наличие хронических вирусных гепатитов В и/или С	12,8	1,6-281,2	1,7	1,2-1,9	34,8	96,0
Наличие ИЭ в анамнезе	6,9	1,5-32,4	4,4	1,4-14,3	58,4 [30,8; 81,8]	83,1 [77,5; 87,9]
Наличие ТЭО в анамнезе	7,1	1,2-44,8	5,3	1,2-26,4	62,6 [27,4; 89,3]	81,0 [76,5; 84,4]
ХОБЛ	4,8	1,3-18,8	2,1	1,2-3,2	40,1 [26,7; 50,0]	87,9 [78,1; 95,0]
Пневмонии при госпитализации	6,5	1,7-26,3	3,6	1,5-8,1	53,0 [31,4; 71,9]	85,2 [78,4; 91,2]
Воспалительные заболевания при госпитализации	9,8	1,8-60,3	6,7	1,6-31,9	66,7 [32,9; 90,5]	83,1 [78,4; 86,4]
CD4 <200 кл/мкл	11,9	1,5-260,9	1,6	1,1-1,8	34,1 [26,2; 36,1]	95,9 [80,5; 99,8]
Тромбоциты <100 тыс./мкл	5,6	1,3-24,7	3,7	1,2-10,7	53,9 [28,2; 77,2]	82,8 [77,1; 88,0]

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДИ — доверительный интервал, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбозмобилические осложнения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, CD4 — кластер дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, RR — относительный риск.

<100 тыс./мкл, концентрации С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и концентрацией мочевины в крови ($r=0,368$; $p=0,011$), а также сильной степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и концентрацией креа-

тинина в сыворотке крови ($r=0,591$; $p=0,037$), а также билирубина ($r=0,589$; $p=0,002$), сильной степени зависимости обратная взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и СКФ ($r=0,600$; $p=0,004$). Кроме этого, выявлена обратная зависимость средней силы между уровнем NT-proBNP и числом клеток CD4 <200 тыс./мкл ($r=-0,331$; $p=0,013$), а также числом тромбоцитов <100 тыс./мкл ($r=-0,295$; $p=0,030$), пря-

мая средней силы взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и СРБ >10 мг/л ($r=0,315$; $p=0,027$).

Рассчитаны ОШ и RR развития тяжелой ХСН при концентрации NT-proBNP >1500 пг/мл у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия дополнительных ФР, статистически значимо отличающихся между группами (табл. 5). Выявлено 9 ФР развития тяжелой ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, включающих наличие хронических вирусных гепатитов В и/или С, ХБП, инфекционного эндокардита и ТЭО в анамнезе, ХОБЛ, пневмонии и воспалительных заболеваний при госпитализации, тромбоцитопении, снижения количества CD4 клеток <200 в 1 мкл.

Обсуждение

Как и у больных ХСН без вирусных заболеваний, нами были подтверждены данные о том, что чем выше концентрация NT-proBNP у больных ВИЧ-инфекцией, в т.ч. при сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, тем тяжелее у них клиническая симптоматика недостаточности кровообращения и ниже толерантность к физической нагрузке [3].

У больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в нашем исследовании статистически чаще регистрировалась сохраненная ФВ ЛЖ, что отражает, по-видимому, вклад такой коморбидной патологии, как ГЛЖ, ХОБЛ, ХБП, частота которых статистически значимо увеличивалась по мере увеличения NT-proBNP. По данным Sinha A, et al. (2020) ВИЧ-инфекция является фактором риском развития ХСН как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ, и может быть связана с применением АРТ [4]. Авторы показали, что частота дисфункции ЛЖ у больных с ВИЧ-инфекцией составила лишь 5%. Вклад ГЛЖ в развитии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у ВИЧ-инфицированных больных показан в обзоре Hsue PY, et al. (2017) [11]. В нашем исследовании у больных ВИЧ ИММЛЖ также статистически значимо увеличивался по мере увеличения НУП, тем не менее статистически значимых различий по частоте встречаемости ГЛЖ между группами не было выявлено. Ассоциация ХБП и ХСН хорошо известна. В настоящее время получены доказательства того, что и у больных ВИЧ-инфекцией по мере снижения СКФ увеличивается риск развития тяжелой ХСН в большей степени с сохраненной ФВ ЛЖ [12]. Каждый десятый больной с ВИЧ-инфекцией страдает ХОБЛ [13]. Хорошо известны данные о том, что ХОБЛ является ФР развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [14]. Информации о том, что ХОБЛ является предиктором тяжелой ХСН у больных ВИЧ в литературе не найдено.

В нашем исследовании частота вирусных гепатитов В и С взаимосвязана с увеличением NT-proBNP у ВИЧ-инфицированных больных ХСН. Ассоциация вирусного гепатита С и фиброза печени была най-

дена у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН с сохраненной, но не со сниженной ФВ ЛЖ, в исследовании So-Armah KA, et al. (2020) [15]. Авторы определили, что среди 108708 мужчин у 4% регистрируется фиброз на фоне ВИЧ-инфекции или вирусного гепатита С, который увеличивает риск ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на 70% (95% ДИ 1,3-2,3). Тем не менее, есть данные о том, что при наблюдении за больными с антителами к вирусному гепатиту С в течение 20 лет у 17% больных отмечается снижение ФВ ЛЖ $<50\%$ и увеличивается риск неблагоприятного прогноза [16].

Мы также предполагаем, что пневмония, выявленная в нашем исследовании при госпитализации у 21,7% больных ВИЧ-инфекцией, может быть ФР развития тяжелой ХСН. Имеются данные о том, что у 7,8% больных с пневмонией во время госпитализации развивается СН, ФР которой являются не только пожилой возраст и наличие заболевания сердца, но и бактериемия и септический шок [17]. По данным проспективного контролируемого исследования в течение 9,9 лет после пневмонии у 11,9% больных развивается ХСН [18]. В сравнении с группой пациентов без пневмонии в анамнезе риск развития ХСН после пневмонии увеличивается на 61% (95% ДИ 1,44-1,81).

У каждого третьего больного в нашем исследовании был выявлен уровень СРБ >10 мг/л, что связано, как мы предполагаем, не только с воспалительными заболеваниями, регистрируемыми при госпитализации, но и с постоянной иммунной активацией и системным воспалением при ВИЧ-инфекции, несмотря на высокую активность АРТ, как считают Savvoulidis P, et al. (2019) [19].

В нашем исследовании у 18,1% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН регистрируется тяжелая тромбоцитопения <100 тыс./мкл. Хорошо известен факт, что у больных с ВИЧ-инфекцией риск тромбоцитопении в 2,7 раза выше, чем у пациентов без данной патологии [20]. Развитие тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции связано как с применением АРТ, так и с подавлением активности костного мозга из-за проникновения инфекционных агентов или злокачественных клеток. Механизмы, обеспечивающие развитие тромбоцитопении при ХСН, изучены недостаточно. Но имеются данные о том, что при наличии тяжелой тромбоцитопении у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ увеличивается риск смерти в течение года на 84% (95% ДИ 1,33-2,56, $p<0,001$) [21].

Взаимосвязь ВИЧ-инфекции и ХСН с высокой частотой развития ТЭО подтверждена в нашем исследовании и согласуется с данными других авторов [22].

В нашем исследовании была найдена зависимость между снижением количества CD4 клеток в 1 мкл и увеличением NT-proBNP. Мы предположили, что

тяжесть ВИЧ-инфекции связана с риском развития тяжелой ХСН. Этот вывод подтверждается данными Schuster C, et al. (2017) [23]. Исследователи показали, что даже у больных без симптомов ХСН при наличии ВИЧ-инфекции без приема АРТ снижение количества клеток CD4 в 1 мкл взаимосвязано с НУП в диапазоне значений, не превышающих диагностический порог ХСН ($r=-0,31$; $P<0,001$). Авторы рассматривают НУП как суррогатные маркеры миокардиальной дисфункции у больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение

У больных ВИЧ-инфекцией с клиническими симптомами недостаточности кровообращения частота верификации диагноза ХСН в соответствии с Российскими рекомендациями (2020) по данным концентрации NT-proBNP и ЭхоКГ-показателям, отражающим структурно-функциональные изменения сердца, составляет 55,3%. У 62,7% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН регистрируется сохраненная ФВ ЛЖ. По мере увеличения NT-proBNP у больных ВИЧ снижается ФВ ЛЖ, нарастает ФК ХСН и частота коморбидной патологии. Среди коморбидных заболеваний и состояний выявлено 9 ФР развития тяжелой ХСН при NT-proBNP >1500 пг/мл. При на-

личии ХБП и воспалительных заболеваний при госпитализации RR развития тяжелой ХСН у больных ВИЧ-инфекцией увеличен более чем в 6 раз, при наличии ТЭО — в 5,3 раза, инфекционного эндокардита — в 4,4 раза, пневмонии при госпитализации и тяжелой тромбоцитопении — более чем в 3,5 раза, ХОБЛ — в 2,1 раза, хронических вирусных гепатитов В и/или С — в 1,7 раза. По мере утяжеления ВИЧ-инфекции (CD4 <200 кл/мкл) риск тяжелой ХСН возрастает в 1,6 раза.

Ограничением проведенного исследования является тот факт, что в работе не оценивались ранние маркеры повреждения миокарда (галектин-3, sST2, микро-рибонуклеиновая кислота-27), которые могли бы подтвердить наличие ХСН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

Определение уровня НУП для диагностики ХСН у больных, инфицированных ВИЧ, с учетом высокой частоты встречаемости среди них ФР, влияющих на увеличение НУП, является перспективным направлением для дальнейшей работы.

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

Литература/References

- Alonso A, Barnes AE, Guest JL, et al. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012241. doi:10.1161/JAHA.119.012241.
- Feinstein MJ, Stevenson AB, Ning H, et al. Adjudicated Heart Failure in HIV-Infected and Uninfected Men and Women. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(21):e009985. doi:10.1161/JAHA.118.009985.
- Alvi RM, Afshar M, Neilan AM, et al. Heart failure and adverse heart failure outcomes among persons living with HIV in a US tertiary medical center. *Am Heart J.* 2019;210:39-48. doi:10.1016/j.ahj.2019.01.002.
- Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(2):134-41. doi:10.1016/j.pcad.2020.01.002.
- Bansal N, Hyre Anderson A, Ning H, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):946-56. doi:10.1681/ASN.2014.010108.
- Ergatoudes C, Schaefelberger M, Andersson B, et al. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(9):1025-33. doi:10.1007/s00392-019-01430-0.
- Murphy CA, Fitch KV, Feldpausch M, et al. Excessive Adiposity and Metabolic Dysfunction Relate to Reduced Natriuretic Peptide During RAAS Activation in HIV. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1558-65. doi:10.1210/je.2017-02198.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/291560-4071-2020-4083.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Cao J, Jin XJ, Zhou J, et al. Prognostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide on all-cause mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2019;47(11):875-81. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.005.
- Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(6):534-9. doi:10.1097/COH.0000000000000409.
- Olalla J, Crespo E, De la Torre J, et al. Factors related to NT-proBNP levels in HIV patients aged over 40 years. *AIDS Res Ther.* 2015;12:17. doi:10.1186/s12981-015-0058-7.
- Risso K, Guillouet-de-Salvador F, Valerio L, et al. COPD in HIV-Infected Patients: CD4 Cell Count Highly Correlated. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169359. doi:10.1371/journal.pone.0169359.
- Eriksson B, Wändell P, Dahlström U, et al. Comorbidities, risk factors and outcomes in patients with heart failure and an ejection fraction of more than or equal to 40% in primary care- and hospital care-based outpatient clinics. *Scand J Prim Health Care.* 2018;36(2):207-15. doi:10.1080/02813432.2018.1459654.
- So-Armah KA, Lim JK, Lo Re V 3rd, et al. FIB-4 stage of liver fibrosis is associated with incident heart failure with preserved, but not reduced, ejection fraction among people with and without HIV or hepatitis C. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(2):184-91. doi:10.1016/j.pcad.2020.02.010.
- Konno R, Tatebe S, Sugimura K, et al. Effects of Hepatitis C Virus Antibody-Positivity on Cardiac Function and Long-Term Prognosis in Patients With Adult Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2018;122(11):1965-71. doi:10.1016/j.amjcard.2018.08.045.
- Rombauts A, Abela-Alonso G, Cámara J, et al. Host- and Pathogen-Related Factors for Acute Cardiac Events in Pneumococcal Pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa522. doi:10.1093/ofid/ofaa522.
- Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ.* 2017;356:j413. doi:10.1136/bmj.j413.
- Savvoulidis P, Butler J, Kalogeropoulos A. Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients With HIV Infection. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):299-309. doi:10.1016/j.cjca.2018.10.009.
- Akdag D, Knudsen AD, Thudium RF, et al. Increased Risk of Anemia, Neutropenia, and Thrombocytopenia in People With Human Immunodeficiency Virus and Well-Controlled Viral Replication. *J Infect Dis.* 2019;220(11):1834-42. doi:10.1093/infdis/jiz394.
- Mojadidi MK, Galeas JN, Goodman-Meza D, et al. Thrombocytopenia as a Prognostic Indicator in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Heart Lung Circ.* 2016;25(6):568-75. doi:10.1016/j.hlc.2015.11.010.
- Ueyama H, Takagi H, Briassoulis A, et al. Meta-Analysis of Antithrombotic Strategies in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Sinus Rhythm. *Am J Cardiol.* 2020;127:92-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.04.007.
- Schuster C, Binder C, Strassl R, et al. Impact of HIV infection and antiretroviral treatment on N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide as surrogate of myocardial function. *AIDS.* 2017;31(3):395-400. doi:10.1097/QAD.0000000000001350.