

Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Козиолова Н. А.¹, Горячева О. Г.¹, Лицингер И. Ф.²

Цель. Определить особенности формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в зависимости от концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Материал и методы. Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В условиях многопрофильного стационара в исследовании в течение 28 мес. было последовательно включено 100 больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе. После стабилизации состояния по заболеванию, явившемуся причиной госпитализации, при сохранении симптомов ХСН больные были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации СРБ в крови. Точкой разделения для СРБ по группам обследуемых с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции стало значение 15 мг/л. В первую группу было включено 37 больных ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ в крови <15 мг/л, во вторую группу — 63 пациента с ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ ≥15 мг/л. Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции и ХСН в анамнезе, стабилизация состояния с учетом основного заболевания, потребовавшего госпитализации. В исследование не включались пациенты с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями давностью до 3 мес., острой декомпенсацией ХСН и острой сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, состояниями, потребовавшими хирургического вмешательства. Всем больным определялся N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. При проведении корреляционного анализа выявлена сильной степени зависимости обратная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и СРБ в крови ($r=-0,639$; $p<0,005$). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений СРБ в крови у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией был получен оптимальный порог отсечения 9,8 мг/л ($AUC=0,796$, $p<0,05$), позволяющий обеспечить чувствительность — 92,9% ($p<0,05$), специфичность — 57,6% ($p<0,05$). Отношение шансов повышения NT-proBNP >450 пг/мл, а значит, и риска развития острой декомпенсации ХСН при наличии концентрации СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных больных на фоне ХСН составило 44,73 (95% ДИ: 8,62-311,10), относительный риск (RR) — 18,73 (95% ДИ: 4,94-112,94). При наличии воспалительных заболеваний при госпитализации и СРБ ≥15 мг/л у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе RR верификации острой декомпенсации ХСН снижается на 88% (RR 0,12, 95% ДИ: 0,03-0,33).

Заключение. Значения СРБ от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН являются предикторами тяжелого течения недостаточности кровообращения, характеризующейся более высокой частотой формирования ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка без статистически значимых раз-

личий по клинической симптоматике с больными, у которых СРБ >9,8 мг/л. Концентрация СРБ, превышающая значение 9,8 мг/л в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, свидетельствует о развитии воспалительного процесса, а не об ухудшении течения недостаточности кровообращения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вирус иммунодефицита человека, С-реактивный белок.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Минздрава России, Пермь; ²ГБУЗ ПК Городская клиническая больница им. М. А. Тверье, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Горячева О. Г. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3336-228X, Лицингер И. Ф. — зав. лабораторией, ORCID 0000-0002-7310-4041.

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

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ДД — диастолическая дисфункция, ЖНПС — желудочковые нарушения ритма сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, CD4 — кластер 4 дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ROC — receiver operating characteristic, RR — относительный риск.

Рукопись получена 24.01.2022

Рецензия получена 30.01.2022

Принята к публикации 04.02.2022



Для цитирования: Козиолова Н. А., Горячева О. Г., Лицингер И. Ф. Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4862. doi:10.15829/1560-4071-2022-4862

Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients

Koziołova N. A.¹, Goryacheva O. G.¹, Litsinger I. F.²

Aim. To determine the peculiarities of heart failure (HF) development in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients, depending on the blood concentration of C-reactive protein (CRP).

Material and methods. This cross-sectional screening clinical trial included 100 patients hospitalized with HIV infection and a history of HF for 28 months. The patients were divided into 2 groups depending on blood CRP concentration. The cut-off point was CRP of 15 mg/l. The first group included 37 HIV-infected patients with HF and blood CRP <15 mg/l, while the second group — 63 HIV-infected patients with HF and CRP concentration ≥15 mg/l. The inclusion criteria were HIV

infection and prior HF, stable medical state, taking into account the underlying disease that required hospitalization. The study did not include patients with acute cardiovascular diseases within prior 3 months, acute decompensated and acute heart failure, cancer, infectious diseases, conditions that required surgical intervention. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined in all patients.

Results. Correlation analysis revealed a strong inverse relationship between the blood concentrations of NT-proBNP and CRP ($r=-0,639$; $p<0,005$). A ROC curve revealed the most optimal cut-off threshold of 9,8 mg/l ($AUC=0,796$, $p<0,05$),

which ensures sensitivity of 92,9% ($p < 0,05$) and specificity of 57,6% ($p < 0,05$). The odds ratio (OR) of an increase in NT-proBNP > 450 pg/ml, and hence the risk of acute decompensated HF in the presence of a CRP concentration of 1-9,8 mg/l in HIV-infected patients with HF was 44,73 (95% CI=8,62;311,10), while relative risk (RR) — 18,73 (95% CI=4,94;112,94). In the presence of in hospital inflammatory diseases and CRP ≥ 15 mg/l in HIV-infected patients and prior HF, the RR of acute decompensated HF is reduced by 88% (RR=0,12, 95% CI=0,03-0,33).

Conclusion. CRP values from 1 to 9,8 mg/l in HIV-infected patients with HF are predictors of its severity, characterized by a higher incidence of HF with reduced ejection fraction, diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy without significant differences with patients who have CRP $> 9,8$ mg/l. CRP concentration $> 9,8$ mg/l in HIV-infected patients and prior HF indicates the development of an inflammatory process, and not a worsening of the HF course.

Keywords: heart failure, human immunodeficiency virus, C-reactive protein.

Relationships and Activities: none.

¹E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm; ²M. A. Tver'e City Clinical Hospital, Perm, Russia.

Koziołova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Goryacheva O. G. ORCID: 0000-0002-3336-228X, Litsinger I. F. ORCID: 0000-0002-7310-4041.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 24.01.2022 **Revision Received:** 30.01.2022 **Accepted:** 04.02.2022

For citation: Koziołova N. A., Goryacheva O. G., Litsinger I. F. Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4862. doi:10.15829/1560-4071-2022-4862

В 2019г Американская ассоциация сердца представила научное досье, в котором была продемонстрирована накопившаяся информация о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, живущих с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в сравнении с неинфицированными лицами [1]. Учитывая избыточный риск развития ишемической болезни сердца у больных ВИЧ-инфекцией, неудивительно, что у них возрастает и риск хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 1,5–2 раза. Но как показывают последние наблюдательные исследования, риск развития ХСН, особенно, у молодых больных, связан не столько с развитием инфаркта миокарда (ИМ), сколько с самим заболеванием [2]. Подобно рискам ИМ, неподдавленная вирусная нагрузка ВИЧ и более низкое количество клеток кластера 4 дифференциации антигенов (CD4) связаны с более высоким риском ХСН для лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Этот риск распространяется как на ХСН с сохраненной, так и на ХСН с промежуточной и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

С другой стороны, хорошо известен факт, что у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, особенно, при наркотреблении, высока частота регистрации острых и хронических вирусных (вирусные гепатиты В и С), бактериальных (инфекционный эндокардит), грибковых инфекций, обеспечивающих высокий уровень воспалительных реакций [3, 4]. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных больных и без инфекционных заболеваний концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови выше, чем у неинфицированных лиц. Так, по данным наблюдательного исследования Wada NI, et al. (2021) концентрация СРБ в возрасте 45 лет была на 38% (95% доверительный интервал (ДИ): 26–50%) выше в ВИЧ-положительных образцах по сравнению с ВИЧ-отрицательными образцами [5].

Взаимосвязь воспаления с риском развития и прогрессирования ХСН доказана и не вызывает сомне-

ний [6]. При этом среднее значение концентрации СРБ в крови как основного маркера воспаления, связанного с наличием ХСН, но не воспалительными заболеваниями, не определено и варьирует в широких пределах от 1 до 28,5 мг/л [7].

Роль воспаления в формировании ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, нередко с высоким уровнем и частотой воспалительных процессов, является малоизученным вопросом, но часто встречающимся в клинической практике. Наличие воспалительных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных может скрывать истинную клиническую симптоматику ХСН, демонстрируя более тяжелое ее течение, что в реальности не подтверждается диагностическими критериями. При этом наличие самой ХСН при отсутствии каких-либо острых и хронических воспалительных заболеваний может инициировать активацию неспецифического воспаления [8].

Поэтому изучение влияния воспалительных маркеров на течение ХСН у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих воспалительных заболеваний является актуальной задачей, решение которой позволит определить дополнительные факторы риска прогрессирования и декомпенсации ХСН, коррекция которых позволит предотвратить осложнения.

Цель исследования — определить особенности формирования ХСН у больных, инфицированных ВИЧ, в зависимости от концентрации СРБ в крови.

Материал и методы

Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В условиях многопрофильного стационара в исследование в течение 28 мес. было последовательно включено 100 больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, которые были госпитализированы с острыми или обострением хронических заболеваний. После стабилизации состояния по заболеванию, явившемуся причиной госпитализации,

при сохранении симптомов и признаков ХСН больные были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации СРБ в крови. Точкой разделения для СРБ по группам обследуемых с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции стало значение 15 мг/л согласно результатам, представленным в исследовании Xu Y, et al. (2013) [9]. В первую группу было включено 37 больных ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ в крови <15 мг/л, во вторую группу — 63 пациента с ВИЧ-инфекцией и ХСН с концентрацией СРБ \geq 15 мг/л.

Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции и ХСН в анамнезе, стабилизация состояния по терапевтическому заболеванию, потребовавшему госпитализации, наличие симптомов и признаков ХСН.

В исследование не включались пациенты с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями давностью до 3 мес., острой декомпенсацией ХСН и острой сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, состояниями, потребовавшими хирургического вмешательства. Пациенты с когнитивными расстройствами и признаками социальной дезадаптации в исследование не включались.

Диагноз ВИЧ-инфекции, динамика ее течения, информация о приеме антиретровирусной терапии и ее эффективности подтверждались данными соответствующей медицинской документации.

Диагноз ХСН в анамнезе был указан в амбулаторных картах и подтверждался при включении в исследование наличием клинических симптомов и признаков, структурных и/или функциональных диагностических критериев по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), увеличением N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2021).

Клиническое состояние больных и функциональный класс ХСН определяли по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева и др. и тесту 6-минутной ходьбы.

ЭхоКГ проводилась на аппарате VIVID T8 (General Electric Healthcare, США) в соответствии с методикой, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии. ФВ ЛЖ определялась методом Simpson. Низкой считалась ФВ ЛЖ 40% и ниже, промежуточной — 41-49%, сохраненной — 50% и выше. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ определялась по скоростным показателям трансмитрального диастолического потока в режиме импульсно-волнового и постоянного доплера, а также тканевой доплерографии. Критерием наличия ДД ЛЖ считали соотношение E (максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ) к e' (ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца) >9. С учетом наличия нормального или низкого индекса массы тела у всех больных в ис-

следовании диагностика гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) определялась по увеличению индекса массы миокарда ЛЖ у мужчин >115 г/м², у женщин >95 г/м². Увеличением левого предсердия считали индексированный объем левого предсердия при синусном ритме >34 мл/м², при фибрилляции предсердий >40 мл/м². Легочную гипертензию как критерий структурных изменений сердца при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ считали при систолическом давлении в легочной артерии >35 мм рт.ст. и пиковой скорости трикуспидальной недостаточности в покое >2,8 м/с.

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

Полученные результаты были статистически обработаны в программе Statistica 13.0 (Россия). Распределение признаков определялось в приложениях программы с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При распределении, соответствующем закону нормального распределения, количественные показатели рассчитывались в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). При распределении количественных показателей, отличающемся от закона нормального распределения, показатели представлялись в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей ($Me [LQ; UQ]$). Качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты проявления и в процентах. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. При сравнении большинства количественных показателей между двумя группами применялся критерий Манна-Уитни, качественных показателей — χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Для корреляционного анализа непараметрически распределенных признаков применялся метод Спирмена, для нормально распределенных признаков — метод Пирсона. Для изучения взаимосвязи между качественными признаками были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них, определялись коэффициент взаимной сопряженности, предложенный Крамером (V), отношение шансов (ОШ), относительный риск (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR. Интерпретация полученных значений коэффициента взаимной сопряженности проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. Вычисление наиболее оптимального значения СРБ для определения более тяжелого течения ХСН у ВИЧ-инфицированных больных осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений СРБ с расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХСН и ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=100)

Показатели	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
Возраст, лет	36,4±7,1	38,6±7,9	0,358
Пол, мужской, n (%)	23 (62,16)	37 (58,73)	0,735
Курение, n (%)	25 (67,58)	42 (66,67)	0,966
Алкоголизм, n (%)	11 (29,729)	26 (41,269)	0,272
Наркопотребление, n (%)	30 (81,80)	53 (84,13)	0,687
ИМТ, кг/м ²	20,5 [18,5; 23,1]	20,0 [18,0; 21,9]	0,426
САД офисное, мм рт.ст.	124,6±21,2	120,8±18,9	0,243
ДАД, офисное, мм рт.ст.	75,3±16,9	76,9±14,7	0,867
ИБС, стенокардия напряжения, n (%)	1 (2,70)	1 (1,59)	0,700
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (2,70)	0 (0,00)	0,189
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	2 (5,41)	1 (1,59)	0,279
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	1 (2,70)	2 (3,17)	0,893
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (8,11)	3 (4,76)	0,496
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	14 (37,84)	8 (12,70)	0,003
Хронический вирусный гепатит В и С, n (%)	32 (86,49)	46 (73,02)	0,116
Цирроз в анамнезе, n (%)	11 (29,73)	7 (11,11)	0,029
Хронический панкреатит, n (%)	1 (2,70)	8 (12,70)	0,186
Инфекционный эндокардит в анамнезе, n (%)	13 (35,14)	5 (7,94)	0,002
Тромбозмобилические осложнения в анамнезе, n (%)	0 (0,00)	1 (1,59)	0,447
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (18,92)	2 (3,17)	0,022
Пневмония при госпитализации, n (%)	6 (16,21)	23 (3,17)	0,054
Воспалительные заболевания при госпитализации, n (%)	3 (8,11)	44 (69,84)	<0,001
Легочная артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	12 (32,43)	24 (39,68)	0,569
Прием АРТ, n (%)	4 (10,81)	9 (14,29)	0,617
Анемия в анамнезе, n (%)	26 (70,27)	30 (47,62)	0,047
Тромбоцитопения в анамнезе, n (%)	13 (35,14)	16 (25,40)	0,420

Сокращения: АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

При проведении корреляционного анализа выявлена сильной степени зависимости обратная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и СРБ в крови ($r=-0,639$; $p<0,005$).

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов по группам обследуемых представлена в таблице 1.

У больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л статистически чаще регистрировались желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) ($p=0,008$), цирроз ($p=0,039$), инфекционный эндокардит ($p=0,002$), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ($p=0,022$), анемия в анамнезе ($p=0,047$), и реже — воспалительные заболевания при госпитализации ($p<0,001$) в сравнении с больными, имеющими концентрацию СРБ в крови ≥15 мг/л.

При проведении корреляционного анализа у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л были получены следующие данные: выявлены прямые средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи частоты выявления ЖНРС ($V=0,293$; $p<0,05$), цирроза печени ($V=0,234$; $p<0,05$), инфекционного эндокардита ($V=0,342$; $p<0,05$), ХОБЛ ($V=0,266$; $p<0,05$), анемии в анамнезе ($V=0,220$; $p<0,05$) и обратные сильной степени зависимости ассоциации частоты диагностики воспалительных заболеваний при госпитализации ($V=-0,597$; $p<0,05$) с концентрацией NT-proBNP >125 пг/мл в крови.

Структура терапии, получаемой больными при госпитализации, а также по препаратам, получаемым постоянно, представлена в таблице 2.

Группы были сопоставимы по представительству и дозам терапии, получаемой при госпитализации,

Таблица 2

**Структура терапии, получаемой больными при госпитализации,
а также по препаратам, получаемым постоянно (n=100)**

Показатели, n (%)	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
Ингибиторы АПФ	9 (24,32)	16 (25,39)	0,905
АРА	2 (5,41)	3 (4,76)	0,887
Диуретики тиазидные	4 (10,81)	10 (15,87)	0,110
Диуретики петлевые	12 (32,43)	15 (23,81)	0,349
Бета-блокаторы	3 (8,11)	7 (11,11)	0,194
Спиронолактон	10 (27,027)	15 (23,809)	0,720
Дигоксин	2 (5,41)	0 (0)	0,261
Антикоагулянты	2 (5,41)	8 (12,70)	0,408
Антиагреганты	3 (8,11)	4 (6,35)	0,942
Статины	3 (8,11)	3 (4,76)	0,808
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин)	1 (2,70)	1 (1,59)	0,701
Сахароснижающие препараты	3 (8,12)	3 (4,76)	0,497
Ингаляционный глюкокортикоиды	1 (2,70)	0 (0)	0,787
Антибиотики	29 (78,38)	58 (92,06)	0,098
НПВС	18 (48,65)	30 (47,62)	0,921
Флуконазол	8 (21,62)	4 (6,35)	0,052
Препараты железа	18 (48,65)	38 (60,32)	0,257
Ингибиторы протонной помпы	10 (27,03)	13 (20,64)	0,464

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

**Показатели лабораторных исследований
у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=100)**

Показатели	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,2 [5,0; 6,2]	5,2 [4,4; 6,0]	0,258
АЛТ, ед/л	26 [18; 52]	29 [19; 44]	0,902
АСТ, ед/л	40 [27; 90]	45 [31; 80]	0,560
Na ⁺ , ммоль/л	140 [137; 148]	143 [140; 146]	0,346
K ⁺ , ммоль/л	4,4 [3,3; 4,6]	4,1 [3,9; 4,1]	0,951
Билирубин общий, мкмоль/л	11,1 [9,5; 37,1]	11,0 [10,1; 14,0]	0,928
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,7; 8,5]	4,8 [4,0; 7,2]	0,149
Креатинин, ммоль/л	104 [86; 147]	86 [75; 105]	0,008
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	68 [48; 95]	85 [68; 101]	0,049
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	11 (29,73)	7 (11,11)	0,040
СОЭ, мм/ч	37 [22; 60]	40 [20; 55]	0,754
СРБ, мг/л	8 [1; 12]	39 [24; 75]	<0,001
СРБ <9,8 мг/л	22 (59,46)	2 (7,11)	<0,001
CD4 кл/мкл	180 [31; 300]	234 [63; 380]	0,242
CD4 <200 кл/мкл, n (%)	18 (48,650)	21 (33,33)	0,049
Тромбоциты, тыс./мкл	138 [89; 232]	195 [107; 300]	0,004
Гемоглобин, г/л	86 [67; 109]	116 [100; 131]	<0,001

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CD — кластер дифференциации антигенов, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

а также по препаратам, получаемым постоянно, в т.ч. по антиретровирусной терапии. Терапия ХСН у каждого больного была пересмотрена при госпитализации и выписке из стационара в соответствии с реко-

мендациями Российского кардиологического общества и Минздрава России (2020).

Сравнение лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных больных на фоне ХСН в зависимости от

Таблица 4

Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=100)

Показатели	Первая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ <15 мг/л, n=37)	Вторая группа (ВИЧ+ХСН+СРБ ≥15 мг/л, n=63)	p
ЧСС покоя, уд./мин	80 [72; 90]	89 [75; 110]	0,556
ТШХ, м	400 [250; 450]	480 [350; 500]	0,065
ШОКС, баллов	6,2 [3,1; 7,4]	6,0 [3,3; 8,0]	0,239
ФК ХСН	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,5]	0,142
ФВ ЛЖ, %	53 [38; 62]	55 [42; 66]	0,276
ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	7 (18,92)	15 (23,81)	0,568
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	7 (18,92)	2 (3,17)	0,022
Е/А ЛЖ	1,23 [0,97; 1,43]	1,38 [1,00; 2,01]	0,159
IVRT ЛЖ, мс	83 [63; 110]	100 [76; 120]	0,110
Е/е'	9,52 [4,15; 10,91]	7,92 [5,17; 8,80]	0,008
Е/е' >9, n (%)	20 (54,05)	13 (20,63)	0,002
ИММЛЖ, г/м ²	125 [93; 148]	114 [90; 132]	0,039
ГЛЖ, n (%)	23 (62,16)	27 (42,86)	0,049
ИОЛП, мл/м ²	31,74 [23,25; 49,29]	30,01 [28,41; 50,32]	0,138
ИОЛП >34 мл/м ² при синусовом ритме, >40 мл/м ² при ФП, n (%)	12 (32,43)	26 (41,27)	0,506
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	28 [12; 43]	27 [13; 40]	0,738
Систолическое ДЛА >35 мм рт.ст., n (%)	8 (21,62)	14 (22,22)	0,858
Пиковая скорость трикуспидальной недостаточности в покое, м/с	2,4 [1,8; 3,5]	2,2 [1,7; 3,2]	0,563
Пиковая скорость трикуспидальной недостаточности в покое >2,8 м/с, n (%)	6 (16,22)	11 (17,46)	0,908
NT-proBNP в крови, пг/мл	857,9 [188,7; 1982,5]	163,5 [135,2; 192,2]	<0,001

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДЛА — давление в легочной артерии, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, СРБ — С-реактивный белок, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, А — максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

концентрации СРБ в крови по группам обследуемых представлено в таблице 3.

При анализе показателей лабораторных исследований было определено, что у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией при концентрации СРБ <15 мг/л статистически значимо выше концентрация креатинина (p=0,008), частота регистрации скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) <60 мл/мин/1,73 м² (p=0,040), частота снижения клеток CD4 <200 в мкл, (p=0,049), ниже СКФ (СКД-ЕРІ) (p=0,049), ниже число тромбоцитов (p=0,004), концентрация гемоглобина (p<0,0001) в сравнении с группой пациентов, у которых концентрация СРБ ≥15 мг/л.

При проведении корреляционного анализа у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л были получены следующие данные: выявлены прямые средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи частоты выявления СКФ (СКД-ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м² (V=0,234; p<0,05),

клеток CD4 <200 в мкл (V=0,219; p<0,05) с концентрацией NT-proBNP >125 пг/мл в крови.

Между показателями гемоглобина, количеством тромбоцитов в крови и концентрацией NT-proBNP также были определены обратные средней степени силы корреляции (r=-0,468 и r=-0,339, соответственно, p<0,05 для всех).

В таблице 4 представлено сравнение показателей, отражающих диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых.

Было найдено, что больные ХСН и ВИЧ-инфекцией при концентрации СРБ <15 мг/л и ≥15 мг/л статистически значимо не отличались по клинической картине и толерантности к физической нагрузке. Но в группе больных, у которых концентрация СРБ <15 мг/л, определялись статистически значимо более высокие уровни NT-proBNP в крови (p<0,0001), индекса массы миокарда ЛЖ (p=0,039), Е/е' (p=0,008), большая частота верификации низкой ФВ ЛЖ (p=0,022), ДД ЛЖ (p=0,002), ГЛЖ (p=0,049).

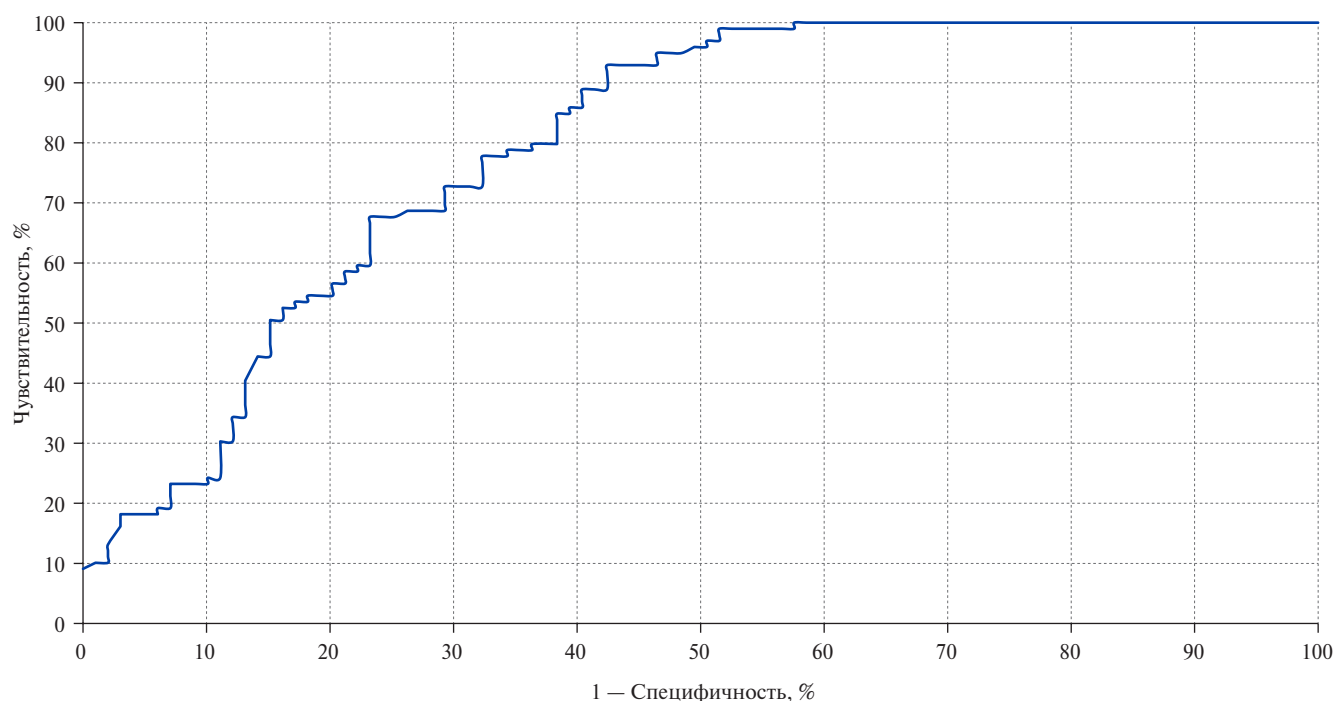


Рис. 1. ROC-кривая для СРБ в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе как предиктора риска развития тяжелой ХСН.

При проведении корреляционного анализа у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН при концентрации СРБ <15 мг/л были получены следующие данные: выявлены прямые средней степени зависимости статистически значимые взаимосвязи частоты выявления низкой ФВ ЛЖ ($V=0,266$; $p<0,05$), наличия ДД ЛЖ ($V=0,343$; $p<0,05$) и ГЛЖ ($V=0,217$; $p<0,05$) с концентрацией NT-proBNP >125 пг/мл в крови.

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений СРБ в крови у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией был получен оптимальный порог отсечения 9,8 мг/л ($AUC=0,796$, $p<0,05$), позволяющий обеспечить чувствительность — 92,9% ($p<0,05$), специфичность — 57,6% ($p<0,05$) (рис. 1). Следовательно, значения СРБ от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных больных и ХСН взаимосвязаны с более высокими значениями NT-proBNP и, соответственно, являются предиктором более тяжелого течения недостаточности кровообращения, определенного по диагностическим критериям, но не по клинической симптоматике. Концентрация СРБ, превышающая 9,8 мг/л в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, несмотря на наличие типичной клинической картины ХСН, свидетельствует о наличии воспалительного процесса, а не об ухудшении течения недостаточности кровообращения.

Отношение шансов повышения NT-proBNP >450 пг/мл, а значит, и риска развития острой декомпенсации ХСН при наличии концентрации СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л у ВИЧ-инфицированных боль-

ных на фоне ХСН составило 44,73 (95% ДИ: 8,62-311,10), RR — 18,73 (95% ДИ: 4,94-112,94).

При наличии воспалительных заболеваний при госпитализации и СРБ ≥ 15 мг/л у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе RR верификации острой декомпенсации ХСН снижается на 88% (RR 0,12, 95% ДИ: 0,03-0,33).

Обсуждение

Основной результат данного исследования — выявление отрицательной умеренной силы взаимосвязи между содержанием NT-proBNP и СРБ у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН, свидетельствующей о том, что низкоинтенсивное воспаление при СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л и у ВИЧ-инфицированных больных ассоциируется с более тяжелым течением недостаточности кровообращения. В литературе указано, что ХСН может сопровождаться как высокоинтенсивным, так и низкоинтенсивным неспецифическим воспалением, но на фоне последнего прогрессирование недостаточности кровообращения более выражено [10], что определено и у больных ВИЧ-инфекцией в нашем исследовании. По данным Świątkiewicz I, et al. (2021) среднее значение СРБ у больных ХСН через 1 мес. после ИМ было выше, чем у больных без ХСН, и составило 2,57 мг/л vs 1,54 мг/дл ($p<0,05$) [11]. СРБ >2 мг/л выявлялся у 58,3% больных после ИМ и ХСН и взаимосвязан с увеличением риска госпитализаций, связанных с ХСН.

В нашем исследовании ХСН у ВИЧ-инфицированных больных на фоне низкоинтенсивного воспаления характеризовалась более высокой частотой низкой ФВ ЛЖ, ДД ЛЖ и ГЛЖ, чем у пациентов на фоне высокоинтенсивного воспаления, что подтверждается самим патогенетическим процессом формирования недостаточности кровообращения в условиях увеличения концентрации маркеров воспаления [10]. Медиаторы воспаления — цитокины уменьшают экспрессию Ca^{2+} -регулирующего гена, способствуют активации ионов кальция саркоплазматического ретикула, раскрытию кальциевых каналов и активации Ca^{2+} -АТФаз, что приводит к прямому отрицательному инотропному эффекту, нарушениям гомеостаза внутриклеточного кальция. Изменения в саркоплазматическом ретикуле, связанные с выходом ионов кальция, способствуют формированию эксцентрической ГЛЖ, интенсивного фиброза, дилатации желудочков сердца. В дальнейшем снижается насосная функция сердца как результат развития ХСН с перегрузкой давлением. Таким образом, вызванный воспалительным процессом дисбаланс ионов кальция способствует формированию ремоделирования сердца, запуская порочный круг развития ХСН. В нашем исследовании при высокоинтенсивном воспалении у больных ВИЧ-инфекций ХСН характеризовалась преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ. Мы предполагаем, что у данной категории больных в формировании ХСН и возникновении высокоинтенсивного воспаления значительную роль может играть коморбидная патология, в т.ч. и воспалительные заболевания. Известно, что при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ увеличение значения СРБ ассоциируется с сопутствующей патологией [12].

В нашем исследовании высокоинтенсивное воспаление у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН ассоциировано с наличием воспалительных заболеваний при госпитализации, но меньшими значениями NT-proBNP, отражающими тяжесть течения ХСН. Однако есть сведения о том, что увеличение СРБ 12 мг/л и выше у больных стабильной ХСН, наряду с повышением SST2 (растворимый супрессор туморогенности 2) и GDF-15 (фактор роста и дифференциации-15), может быть ассоциировано с увеличением риска внезапной сердечной смерти [13]. Быстрый рост значения СРБ у больных ХСН сопряжен с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Литература/References

1. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695.
2. Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the

В нашем исследовании у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией получена положительная корреляция концентрации СРБ и гемоглобина в крови. Эти результаты подтверждены в исследовании Zhou X, et al. (2019), в котором также доказана связь повышенного уровня СРБ и анемии на фоне ХСН [15].

Определенный клинический интерес представляет работа Scherzer R, et al. (2018), в которой рассматривались ряд маркеров, включая СРБ, у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией, и в зависимости от маркеров тяжести ХСН и наличия воспаления были выделены 3 фенотипа ХСН: первый — нет повышения маркеров; второй — кардиальный, характеризующийся повышением концентрации NT-proBNP, sST2 (растворимый стимулирующий фактор роста, изоформа 2), GDF-15; третий — воспалительный, характеризующийся повышением содержания СРБ, интерлейкина-6, Д-димера [16].

Такое выделение фенотипов позволяет предположить гипотезу вариабельности течения ХСН у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от коморбидной патологии и активности специфического и неспецифического воспаления.

Заключение

Значения СРБ от 1 до 9,8 мг/л, рассчитанные при проведении ROC-анализа, у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН взаимосвязаны с более высокими значениями NT-proBNP и являются предикторами тяжелого течения недостаточности кровообращения, характеризующейся более высокой частотой формирования ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ДД ЛЖ и ГЛЖ, без статистически значимых различий по клинической симптоматике с больными, у которых СРБ >9,8 мг/л. Концентрация СРБ, превышающая значение 9,8 мг/л в крови у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН в анамнезе, свидетельствует о развитии воспалительного процесса, а не об ухудшении течения недостаточности кровообращения. Дополнительными факторами риска более тяжелого течения ХСН у ВИЧ-инфицированных больных при наличии СРБ в диапазоне от 1 до 9,8 мг/л являются ЖНРС, цирроз печени, инфекционный эндокардит и ХОБЛ в анамнезе, анемия, тромбоцитопения, ХБП и снижение CD4 <200 клеток в мкл.

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

Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.

3. Wong CY, Zhu W, Aurigemma GP, et al. Infective Endocarditis Among Persons Aged 18-64 Years Living with Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Infection, or Opioid Use Disorder, United States, 2007-2017. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):1767-81. doi:10.1093/cid/ciaa372.

4. Marks LR, Nolan NS, Liang SY, et al. Infectious Complications of Injection Drug Use. *Med Clin North Am.* 2022;106(1):187-200. doi:10.1016/j.mcna.2021.08.006.
5. Wada NI, Breen EC, Post WS, et al. Long-term trajectories of C-reactive protein among men living with and without HIV infection in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;glab190. doi:10.1093/gerona/glab190.
6. Albar Z, Albakri M, Hajjari J, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure With Reduced to Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2022;S0002-9149(21)01197-8. doi:10.1016/j.amjcard.2021.11.045.
7. Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Petrov AA. Diagnostic, clinical and prognostic aspects of determining the concentration of C-reactive protein in chronic heart failure. *Clinical Medicine.* 2018;96(3):197-207. (In Russ.) Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Петров А.А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 2018;96(3):197-207. doi:10.18821/0023-2149-2018-96-3-197-207.
8. de Boer RA, Nayor M, deFilippi CR, et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):215-24. doi:10.1001/jamacardio.2017.4987.
9. Xu Y, Lin H, Zhou Y, et al. Ceruloplasmin and the extent of heart failure in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:348145. doi:10.1155/2013/348145.
10. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
11. Świątkiewicz I, Magielski P, Kubica J. C-Reactive Protein as a Risk Marker for Post-Infarct Heart Failure over a Multi-Year Period. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3169. doi:10.3390/ijms22063169.
12. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201836. doi:10.1371/journal.pone.0201836.
13. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2230-9. doi:10.1002/ehf2.12680.
14. Vulesevic B, Lavoie SS, Neagoe PE, et al. CRP Induces NETosis in Heart Failure Patients with or without Diabetes. *Immunohorizons.* 2019;3(8):378-88. doi:10.4049/immunohorizons.1900026.
15. Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med.* 2019;132(8):955-63. doi:10.1016/j.amjmed.2019.02.018.
16. Scherzer R, Shah SJ, Secemsky E, et al. Association of Biomarker Clusters With Cardiac Phenotypes and Mortality in Patients With HIV Infection. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004312. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004312.