

## Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в моче для верификации хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Горячева О. Г., Козиолова Н. А.

**Цель.** Определить факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в моче для верификации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

**Материал и методы.** Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В течение 24 мес. в исследование было последовательно включено 115 госпитализированных в стационар больных, инфицированных ВИЧ. После стабилизации состояния больные были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов и признаков ХСН и концентрации NT-proBNP в крови и замороженной моче: в первую группу было включено 69 пациентов, инфицированных ВИЧ и имеющих симптомы и признаки ХСН с повышением уровня NT-proBNP в плазме крови и моче, во вторую группу — 46 больных ВИЧ-инфекцией, не имеющих диагностических критериев ХСН. Концентрация NT-proBNP определялась методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) в плазме крови и замороженной моче с использованием реактивов "Вектор Бест" (Россия).

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая корреляция средней степени силы между NT-proBNP в плазме крови и NT-proBNP в замороженной моче во всей когорте исследуемых больных ( $r=0,367$ ;  $p<0,05$ ). Значение NT-proBNP в моче 8,6 пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных. Получены статистически значимые различия между группами по показателям частоты желудочковых нарушений ритма, вирусных гепатитов В и С, цирроза печени, инфекционного эндокардита, других воспалительных заболеваний, тромбоцитопении, с более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и более высокой ее частотой регистрации, большим индексом массы миокарда ЛЖ и индексированным объемом левого предсердия, более высокой частотой верификации гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия, концентрацией гемоглобина и клеток CD4  $<200$  в 1 мкл. Сохраненная фракция выброса ЛЖ выявлялась статистически значимо чаще ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** У больных ВИЧ-инфекцией концентрация NT-proBNP в плазме крови коррелирует с концентрацией данного показателя в замороженной моче. Значение NT-proBNP в моче 8,6 пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных. Факторы риска и особенности формирования ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в замороженной моче у ВИЧ-инфицированных больных, сопоставимы с харак-

теристиками недостаточности кровообращения, определенной по концентрации NT-proBNP в плазме крови.

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

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Горячева О. Г. — 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

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, CD4 — кластер 4 дифференциации антигенов, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ROC — receiver operating characteristic.

Рукопись получена 17.01.2022

Рецензия получена 23.01.2022

Принята к публикации 07.02.2022



**Для цитирования:** Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в моче для верификации хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4853. doi:10.15829/1560-4071-2022-4853

## Risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide for verification of heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients

Goryacheva O. G., Koziolova N. A.

**Aim.** To determine the risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for verification of heart failure in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients

**Material and methods.** This cross-sectional screening clinical trial included 115 HIV-infected patients who were hospitalized during 24 months. The patients were divided into 2 groups, depending on the data suggestive of HF and the blood and urinary NT-proBNP concentration. So, group 1 included 69 HIV-infected patients with HF symptoms and increased blood and urinary NT-proBNP, while group 2 — 46 HIV-infected patients not meeting HF criteria. NT-proBNP concentration was determined on Immulite 1000 Immunoassay System (DPC, USA) in blood plasma and frozen urine using Vector Best reagents (Russia).

**Results.** Correlation analysis revealed a significant direct moderate correlation between blood and urinary NT-proBNP in the entire cohort of studied patients ( $r=0,367$ ;  $p<0,05$ ). Urinary NT-proBNP  $\geq 8,6$  pg/ml ml is diagnostic for HF verification in HIV-infected patients. Significant differences between the groups were obtained in the incidence of ventricular arrhythmias, viral hepatitis B and C, liver cirrhosis, infective endocarditis, other inflammatory diseases, thrombocytopenia, left ventricular (LV) diastolic dysfunction and its severity. In addition, there were differences in LV mass index, left atrial volume index, incidence of LV hypertrophy and left atrial enlargement, concentration of hemoglobin and CD4 cells  $<200$  in 1  $\mu$ l. The preserved LV ejection fraction was detected significantly more often ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** In HIV-infected patients, blood plasma and urinary NT-proBNP concentration correlates with each other. Urinary NT-proBNP  $\geq 8,6$  pg/ml is

diagnostic for HF verification in HIV-infected patients. Risk factors and features of developing HF, estimated by NT-proBNP concentration in frozen urine in HIV-infected patients, are comparable to data obtained from blood plasma NT-proBNP.

**Keywords:** human immunodeficiency virus, heart failure, urinary natriuretic peptide.

**Relationships and Activities:** none.

E. A. Vagner 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:** 17.01.2022 **Revision Received:** 23.01.2022 **Accepted:** 07.02.2022

**For citation:** Goryacheva O. G., Koziolova N. A. Risk factors and diagnostic value of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide for verification of heart failure in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4853. doi:10.15829/1560-4071-2022-4853

Известно, что пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и легочную гипертензию, чем люди без ВИЧ [1]. Несмотря на то, что ожидаемая продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией возросла в результате эффективной антиретровирусной терапии, бремя болезней старения среди них, включая сердечно-сосудистые заболевания, увеличилось [2]. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией на 50% и более выше, чем у больных без данной патологии, даже после поправки на другие факторы риска (ФР) ее возникновения [3]. Работа с когортой ВИЧ-инфицированных больных сопряжена с дополнительным риском для медицинского персонала при проведении инвазивных манипуляций, в т.ч. при заборе образцов венозной крови для выполнения лабораторных анализов. Известно, что ВИЧ-инфекция, наряду с вирусами гепатитов В и С, является лабораторно-ассоциированной инфекцией [4].

Определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, наряду с клиническими симптомами и признаками, структурно-функциональными изменениями левых отделов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), является диагностическим критерием ХСН [5]. По данным литературы имеется статистически значимая корреляция концентрации NT-proBNP в плазме и моче у больных ХСН, а также взаимосвязь между NT-proBNP мочи, фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и предсердно-желудочковой систоло-диастолической подвижностью, определенной методом лонгитудинального стрейна [6]. Особенности развития ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в замороженной моче у ВИЧ-инфицированных больных, не изучались.

Цель настоящего исследования — определить ФР и диагностическое значение NT-proBNP в моче для верификации ХСН у больных, инфицированных ВИЧ.

## Материал и методы

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

Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В течение 24 мес. в исследование было последовательно включено 115 больных, инфицированных ВИЧ, и госпитализированных в стационар с различной терапевтической патологией. После стабилизации состояния больные были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов и признаков ХСН и концентрации NT-proBNP в крови и замороженной моче: в первую группу было включено 69 пациентов, инфицированных ВИЧ и имеющих симптомы и признаки ХСН с повышением уровня NT-proBNP в плазме крови 125 пг/мл и выше (при наличии фибрилляции предсердий — 400 пг/мл и выше), в моче — 8,6 пг/мл и выше; во вторую группу — 46 больных ВИЧ-инфекцией, не имеющих диагностических критериев ХСН. Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции в анамнезе, стабильное состояние с учетом другой терапевтической патологии. Критериями невключения в исследование были наличие острого коронарного синдрома давностью <3 мес., инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью до 3 мес., острая сердечная недостаточность или декомпенсация ХСН, злокачественные новообразования, инфекционные или воспалительные состояния в острый период, психические заболевания, препятствующие подписанию добровольного информированного согласия.

Функциональные классы ХСН определяли в соответствии со шкалой оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева и тестом 6-минутной ходьбы.

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

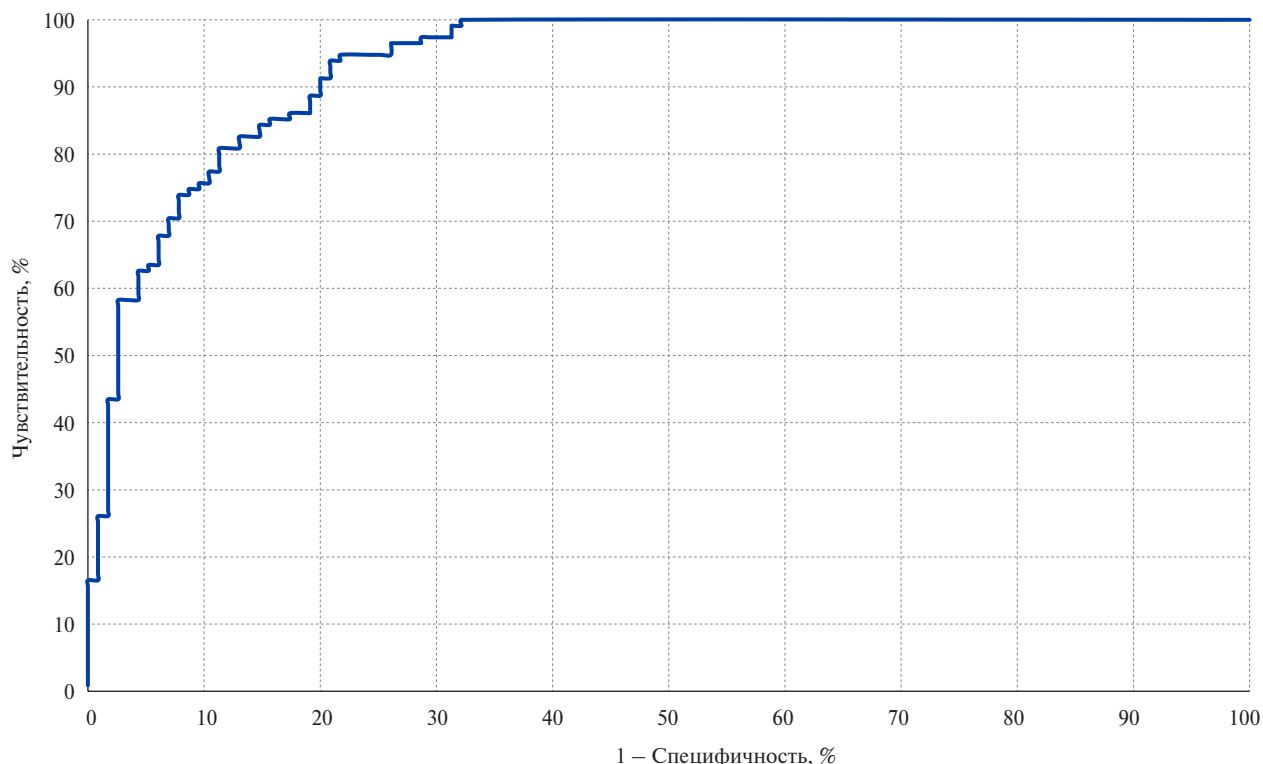


Рис. 1. ROC-кривая для NT-proBNP в моче у ВИЧ-инфицированных больных как диагностического критерия ХСН (n=115).

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ, на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США). ФВ ЛЖ определялась методом Simpson. Сниженной считалась ФВ ЛЖ <40%, промежуточной — 40-49%, сохраненной — 50% и выше. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ определялась по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного и импульсно-волнового доплера, а также тканевой доплерографии.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 13.0. Проведен анализ распределений признаков по Колмогорову-Смирнову и Шапиро-Уилку. При распределении количественных признаков, отличающихся от нормального, показатели были представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [LQ; UQ]). При наличии нормального распределения количественных признаков рассчитывались среднееарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютной частоты проявления признака и частоты выявления признака в процентах (%). При распределении показателей, отличном от нормального, статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей критерия Манна-Уитни; для качественных показателей — критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Критическое значение уровня статисти-

ческой значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, между качественными признаками — использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым (К). Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. Определение оптимального значения NT-proBNP в моче для диагностики ХСН у ВИЧ-инфицированных больных осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений NT-proBNP в моче с расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при  $p < 0,05$  и операционных характеристик чувствительности и специфичности.

### Результаты

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая корреляция средней степени между NT-proBNP в плазме крови и NT-proBNP в замороженной моче во всей когорте исследуемых больных ( $r=0,367$ ;  $p < 0,05$ ).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений NT-proBNP в моче у ВИЧ-инфицированных больных был получен оптимальный порог отсечения 8,6 пг/мл (AUC=0,935 при  $p < 0,001$ ), позволяющий обеспечить чувствительность метода

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=115)

Показатели	Первая группа (ВИЧ + ХСН, n=69)	Вторая группа (ВИЧ, n=46)	p
Возраст, лет	36,971±7,542	38,152±7,845	0,373
Пол, мужской, n (%)	42 (60,86)	34 (73,91)	0,239
Курение, n (%)	52 (75,36)	26 (56,52)	0,056
Алкоголизм, n (%)	34 (49,27)	20 (43,48)	0,541
Наркопотребление, n (%)	58 (84,00)	41 (89,13)	0,441
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,4 [18,5; 23,1]	21,0 [18,5; 21,7]	0,788
САД офисное, мм рт.ст.	130±21	121±16	0,019
ДАД, офисное, мм рт.ст.	80±16	74±11	0,019
ИБС, стенокардия, n (%)	5 (7,24)	2 (4,34)	0,524
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (2,89)	0 (0)	0,244
КШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,45)	0 (0)	0,412
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	3 (4,41)	0 (0)	0,151
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	2 (2,89)	1 (2,17)	0,811
Сахарный диабет, n (%)	6 (8,69)	1 (2,17)	0,151
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	36 (52,17)	7 (15,21)	<0,001
Хронический вирусный гепатит В и С, n (%)	62 (91,17)	33 (71,74)	0,024
Цирроз, n (%)	25 (36,23)	5 (10,86)	0,005
Хронический панкреатит, n (%)	33 (47,82)	18 (39,13)	0,357
Инфекционный эндокардит в анамнезе, n (%)	16 (23,19)	3 (6,52)	0,036
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	10 (14,49)	1 (2,17)	0,061
Пневмония при госпитализации, n (%)	26 (37,68)	22 (47,82)	0,279
Другие воспалительные заболевания при госпитализации, n (%)	33 (47,82)	8 (17,39)	0,002
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	31 (44,92)	14 (30,43)	0,118
Прием АРТ, n (%)	10 (14,49)	6 (13,04)	0,825
Анемия, n (%)	25 (36,23)	14 (30,43)	0,520
Тромбоцитопения, n (%)	36 (52,17)	13 (28,26)	0,011

**Сокращения:** АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

диагностики — 93,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 44,1-81,4), специфичность — 79,1% (95% ДИ 68,1-99,8) (рис. 1). Следовательно, значение NT-проBNP в моче 8,6 пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих симптомы и признаки недостаточности кровообращения.

Частота встречаемости ХСН, оцененная по концентрации NT-проBNP в моче, у ВИЧ-инфицированных больных, госпитализированных в терапевтический стационар, после стабилизации состояния составила 60,0%. Группы были сопоставимы по представительству и дозам терапии, получаемой при госпитализации, а также по препаратам, получаемым постоянно, в т.ч. по антиретровирусной терапии.

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

Получены статистически значимые различия между группами по показателю офисного артериального давления, частоте желудочковых нарушений ритма (ЖНР), вирусных гепатитов В и С, цирроза

печени, инфекционного эндокардита, других воспалительных заболеваний, тромбоцитопении.

При проведении корреляционного анализа у ВИЧ-инфицированных больных с ХСН выявлены статистически значимые прямые средней степени силы взаимосвязи частоты повышения NT-проBNP в моче 8,6 пг/мл и более с частотой встречаемости ЖНР ( $K=0,374$ ,  $p<0,05$ ), хронических вирусных гепатитов В и С ( $K=0,283$ ,  $p<0,05$ ), цирроза печени ( $K=0,374$ ,  $p<0,05$ ), инфекционного эндокардита ( $K=0,220$ ,  $p<0,05$ ), других воспалительных заболеваний при госпитализации ( $K=0,311$ ,  $p<0,05$ ), тромбоцитопении ( $K=0,237$ ,  $p<0,05$ ).

В таблице 2 представлены некоторые лабораторные показатели по группам больных.

Из всех исследуемых лабораторных показателей уровень тромбоцитов и гемоглобина в крови были статистически значимо ниже, а частота регистрации концентрации CD4 клеток <200 в 1 мкл — статистически значимо выше в группе ВИЧ-инфицированных больных с ХСН, оцененной по данным NT-проBNP в моче.

Таблица 2

**Показатели лабораторных исследований у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=115)**

Показатели	Первая группа (ВИЧ + ХСН, n=69)	Вторая группа (ВИЧ, n=46)	p
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1 [4,4; 6,2]	5,3 [4,5; 6,1]	0,856
Мочевина, ммоль/л	6,1 [3,8; 12,0]	4,6 [3,7; 6,8]	0,077
АЛТ, ед/л	32,0 [20,0; 60,0]	34,5 [27,0; 45,0]	0,529
АСТ, ед/л	48,0 [28,0; 95,5]	43,5 [31,0; 68,5]	0,750
Натрий, ммоль/л	142 [139; 146]	143 [141; 148]	0,233
Калий, ммоль/л	4,1 [3,6; 4,5]	4,1 [3,9; 4,5]	0,450
Билирубин общий, мкмоль/л	12,0 [10,0; 28,0]	12,0 [10,7; 14,5]	0,897
Креатинин, ммоль/л	88 [74; 142]	88 [78; 99]	0,574
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	90 [49; 109]	90 [78; 104]	0,687
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	14 (20,28)	3 (6,52)	0,077
СОЭ, мм/ч	41,5 [20,0; 61,5]	25,0 [11,5; 52,0]	0,103
CD4 кл/мкл	150 [42; 300]	220 [90; 300]	0,340
CD4 <200 кл/мкл	48 (69,57)	16 (34,78)	<0,001
СРБ, мг/л	31 [12; 93]	34 [8; 62]	0,417
Тромбоциты, тыс./мкл	151 [102; 251]	227 [148; 302]	0,026
Гемоглобин, г/л	94,5±26,7	116,9±32,7	<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.

Таблица 3

**Показатели, отражающие диагностические критерии ХСН, у больных ВИЧ-инфекцией по группам обследуемых (n=115)**

Показатель	Первая группа (ВИЧ + ХСН, n=69)	Вторая группа (ВИЧ, n=46)	p
ЧСС покоя, уд./мин	98,8±17,4	84,3±17,1	0,331
ТШХ, м	400 [300; 450]	556 [450; 550]	<0,001
ШОКС, баллов	5,5 [4,0; 7,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ФК ХСН	2 [2; 3]	0	<0,001
ФВ ЛЖ, %	54,8±9,9	57,0±6,1	0,287
ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	16 (23,18)	0 (0)	0,034
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	6 (8,69)	0 (0)	0,040
Е/А ЛЖ	1,20 [0,89; 1,72]	1,20 [0,99; 1,46]	0,692
IVRT ЛЖ, мс	89 [74; 115]	87 [63; 109]	0,272
Е/е' в покое	9,02 [4,71; 11,50]	5,78 [4,51; 8,89]	0,176
Е/е' в покое >9	51 (73,91)	7 (15,22)	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144,0 [111,5; 180,5]	101,4 [85,12; 127,34]	<0,001
ИММЛЖ >95 г/м <sup>2</sup> у жен., >115 г/м <sup>2</sup> у муж.	62 (89,86)	28 (60,87)	<0,001
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	39,02 [28,59; 57,02]	31,18 [20,31; 48,04]	0,013
ИОЛП >34 мл/м <sup>2</sup> при синусовом ритме, >40 мл/м <sup>2</sup> при ФП	39 (56,52)	15 (32,61)	0,020
NT-proBNP в крови, пг/мл	192,2 [136,8; 662,7]	29,01 [10,82; 52,70]	<0,001
NT-proBNP в моче, пг/мл	10,10 [8,98; 15,20]	1,25 [0,01; 1,88]	<0,001

**Сокращения:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, 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 мозгового натрийуретического пептида.

Корреляционный анализ показал статистически значимые обратные сильной степени взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP в моче, концентрацией в крови тромбоцитов ( $r=-0,783$ ,  $p<0,05$ ) и гемо-

глобина ( $r=-0,830$ ,  $p<0,05$ ), обратные средней степени зависимости — между частотой определения концентрации NT-proBNP в моче >8,6 пг/мл и частотой снижения клеток CD4 <200 в 1 мкл ( $K=0,343$ ,  $p<0,05$ ).



В таблице 3 представлены показатели, отражающие основные диагностические критерии ХСН, включающие в т.ч. концентрацию NT-proBNP в моче.

Группа ВИЧ-инфицированных больных с ХСН отличалась не только статистически значимым увеличением NT-proBNP в крови и моче, но и более выраженной ДД ЛЖ и более высокой ее частотой регистрации, большим индексом массы миокарда ЛЖ и индексированным объемом левого предсердия (ЛП), более высокой частотой верификации гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и увеличения ЛП. У каждого третьего больного с ВИЧ-инфекцией и ХСН была определена промежуточная или низкая ФВ ЛЖ, но сохраненная ФВ ЛЖ выявлялась статистически значимо чаще, в 68,13% случаев ( $p < 0,001$ ).

Корреляционный анализ показал статистически значимые прямые сильной степени взаимосвязи между частотой концентрации NT-proBNP в моче  $> 8,6$  пг/мл и частотой выявления ДД ЛЖ ( $K=0,575$ ,  $p < 0,05$ ), средней степени взаимосвязи с частотой верификации ГЛЖ ( $K=0,340$ ,  $p < 0,05$ ) и увеличения ЛП ( $K=0,235$ ,  $p < 0,05$ ), а также обратные средней силы взаимосвязи с концентрацией в крови тромбоцитов ( $r=-0,783$ ,  $p < 0,05$ ) и гемоглобина ( $r=-0,830$ ,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Нами предложен диагностический критерий ХСН у ВИЧ-инфицированных больных — концентрация NT-proBNP в замороженной моче, составляющая  $> 8,6$  пг/мл. Известно, что NT-proBNP в большей степени образуется в кардиомиоцитах и выводится с мочой, в меньшем количестве происходит его продукция в почечных канальцах [7]. Имеются данные о том, что определение NT-proBNP возможно как в утренней порции мочи, так и в суточной моче, в т.ч. в замороженной моче, методом ELISA, а полученные этим методом результаты коррелируют с сывороточной концентрацией белка и основными ЭхоКГ показателями при ХСН, а также с ГЛЖ [8, 9]. В работе Toufan M, et al. (2014) у больных ХСН заявлена диагностическая ценность определения NT-proBNP как в свежей, так и в замороженной моче, как возможная альтернатива определению NT-proBNP в плазме крови [6]. Выявлена статистически значимая корреляция между плазменной концентрацией NT-proBNP и концентрацией в замороженной моче ( $r=0,42$ ,  $p < 0,001$ ). AUC составила  $0,65 \pm 0,05$  ( $p=0,01$ ) при отсечке NT-proBNP в замороженной моче 96 пг/мл.

Однако диагностическое значение NT-proBNP в моче для верификации ХСН в работах различных авторов варьирует в широких пределах от 11,6 фмоль/л до 96 пг/мл, что, вероятно, связано с использованием различных образцов мочи, реактивов и лабораторного оборудования [6].

Имеются сведения о том, что концентрация NT-proBNP в моче может иметь предсказательное зна-

чение для риска ухудшения и декомпенсации ХСН. Так, в наблюдательном исследовании Chen JY, et al. (2020), в которое было включено 122 больных ХСН с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, было найдено, что соотношение NT-proBNP мочи к креатинину мочи статистически значимо увеличивает частоту визитов больных ХСН, связанных с необходимостью неотложной помощи (отношение шансов 1,031; 95% ДИ 1,001-1,061;  $P=0,046$ ). Аналогичной корреляции не было обнаружено с концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови [10].

В настоящее время концентрация NT-proBNP в моче изучается как биомаркер не только ХСН, но и сердечно-сосудистых событий [11]. В японской популяции среди 3060 лиц старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний при наблюдении в течение 8,3 лет было выявлено, что концентрация NT-proBNP в моче  $\geq 43$  пг/мл в сравнении с концентрацией  $\leq 19$  пг/мл увеличивает отношение рисков сердечно-сосудистых событий более, чем в 2 раза (отношение рисков 2,07, 95% ДИ 1,20-3,56).

В нашем исследовании обнаружено, что у больных ВИЧ-инфекцией одним из ФР развития ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в моче, является наличие ЖНР преимущественно высоких градаций. Известно, что даже 10 и более преждевременных желудочковых комплексов при суточном мониторинге электрокардиограммы увеличивает риск развития ХСН в общей популяции в течение 11 лет наблюдения [12]. Monsuez JJ, et al. (2021) показали, что у больных ВИЧ-инфекцией не только выше риск ХСН в сравнении с больными без данной патологии, но и внезапной сердечной смерти, который связан как с дисфункцией ЛЖ, удлинением интервала QT, так и желудочковыми аритмиями, частота которых выше при ВИЧ-инфекции [13].

Нами обнаружена более высокая частота регистрации вирусных гепатитов В и С у больных ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP, и ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными ВИЧ-инфекцией без ХСН. Эти результаты подтверждаются данными Lin MS, et al. (2018), которые показали, что вирусные гепатиты являются ФР развития ХСН и взаимосвязаны с увеличением NT-proBNP и декомпенсацией недостаточности кровообращения [14].

У ВИЧ-инфицированных больных высокая частота встречаемости вирусных гепатитов В и С является ФР развития циррозов печени вирусной этиологии. В нашем исследовании наличие цирроза печени стало ФР развития ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, что согласуется с новой концепцией формирования “цирротической кардиомиопатии”, основными патофизиологическими механизмами которой являются гипердинамическое кровообращение с повышенным сердечным выбросом, частотой сердечных сокращений наряду со снижением си-

стемного сосудистого сопротивления, что в конечном итоге приводит к систолической, а также ДД ЛЖ и нарушениям ритма [15].

По данным эпидемиологических исследований до 47% больных с инфекционным эндокардитом имеют симптомы и признаки ХСН [16]. Несмотря на то, что результаты ретроспективных обсервационных исследований показывают, что в последние годы распространенность инфекционных эндокардитов снижается у ВИЧ-инфицированных больных в США с 148,0 в 2007г до 112,1 на 100 тыс. населения в 2017г, частота вирусных гепатитов В и С увеличивается от 172,4 в 2007г до 238,6 в 2017г [17]. Полученную в нашем исследовании более высокую частоту встречаемости инфекционного эндокардита у больных ВИЧ-инфекцией и ХСН следует рассматривать не только как ФР развития недостаточности кровообращения, но и как предиктор общей смертности при госпитализации (отношение шансов 27,3, 95% ДИ 10,2-149,1), как представлено в работе Peláez Ballesta AI, et al. (2021) [18].

Наличие ВИЧ-инфекции, особенно при наркотреблении, взаимосвязано с риском бактериальных и грибковых инфекций [19]. В наблюдательном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) среди 6814 больных без ХСН в анамнезе при наблюдении в течение 10,9 лет было определено, что ФР воспаления, такие как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок, взаимосвязаны с риском развития ХСН [20]. В нашем исследовании было подтверждено, что и у больных ВИЧ-инфекцией наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний явилось ФР ХСН.

Одним из дискуссионных вопросов является фенотип ХСН у больных ВИЧ-инфекцией. По некоторым данным ХСН с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ регистрируются с одинаковой частотой у ВИЧ-инфицированных больных [3]. В других работах продемонстрировано, что у больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН преимущественно определяется сохраненная и промежуточная ФВ ЛЖ [21], как и найдено в нашем исследовании. Но все исследователи единодушны в том, что ВИЧ-инфекция ассоциирована с ДД ЛЖ, ГЛЖ и увеличением ЛП по данным методов спекл-трекинг при проведении ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии [22, 23].

В нашем исследовании у 52,17% больных ВИЧ-инфекцией и ХСН регистрируется тромбоцитопения. Хорошо известен факт, что у больных с ВИЧ-

инфекцией риск тромбоцитопении в 2,7 раза выше, чем у пациентов без данной патологии [24]. С другой стороны, наличие ХСН у госпитализированных больных увеличивает риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении более, чем в 4 раза (отношение шансов 4,497, 95% ДИ 2,466-8,202) [25]. Механизмы этого явления требуют изучения.

У больных ВИЧ-инфекцией и ХСН по данным Freiberg MS, et al. (2017) частота анемии легкой степени составила 9% и встречалась в 3 раза чаще, чем у пациентов без данной инфекционной патологии [3]. Предположительно снижение гемоглобина у ВИЧ-инфицированных больных и ХСН взаимосвязано с анемией хронических состояний.

В нашем исследовании была определена более высокая частота регистрации снижения CD4 клеток <200 в 1 мкл у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами без ХСН. Yu C, et al. (2021) показали, что снижение CD4 клеток даже у неинфицированных больных ВИЧ после инфаркта миокарда увеличивает риск развития ХСН [26]. Как предположили исследователи, такая зависимость определяется наличием двух генов (рецептор 2 интерлейкина-1 и богатый лейцином повторный нейрональный белок 3, *LRRN3*), которые опосредованно снижают концентрацию CD4 и играют потенциально важную роль в прогнозировании развития ХСН без ВИЧ-инфекции.

### Заключение

У больных ВИЧ-инфекцией концентрация NT-proBNP в плазме крови коррелирует с концентрацией данного показателя в замороженной моче ( $r=0,367$ ;  $p<0,05$ ). Значение NT-proBNP в моче 8,6 пг/мл и выше является диагностическим для верификации ХСН у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих симптомы и признаки недостаточности кровообращения с чувствительностью метода диагностики — 93,9%, специфичностью — 79,1%. ФР и особенности формирования ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в замороженной моче у ВИЧ-инфицированных больных, сопоставимы с характеристиками недостаточности кровообращения, определенной по концентрации NT-proBNP в плазме крови.

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

### Литература/References

1. Feinsein 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. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
3. 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 Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.
4. Peng H, Bilal M, Iqbal HMN. Improved Biosafety and Biosecurity Measures and/or Strategies to Tackle Laboratory-Acquired Infections and Related Risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2697. doi:10.3390/ijerph15122697.

5. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
6. Toufan M, Namdar H, Abbasniedzah M, et al. Diagnostic values of plasma, fresh and frozen urine NT-proBP in heart failure patients. J Cardiovasc Thorac Res. 2014;6(2):111-5. doi:10.5681/jcvtr.2014.024.
7. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015;36(23):1437-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010.
8. Roselló-Lletí E, Rivera M, Miró V, et al. NT-proBP en orina y su relación con los parámetros de la función ventricular en la insuficiencia cardiaca [Urinary NT-proBP level: relationship with ventricular function parameters in heart failure]. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):510-6. Spanish.
9. Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG, et al.; CRIC Study Investigators. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study. Clin Chem. 2019;65(11):1448-57. doi:10.1373/clinchem.2019.305797.
10. Chen JY, Lee SY, Tsai WC, et al. Urine N-terminal pro b-type natriuretic peptide is predictive of heart failure-related emergency department visits. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2672-8. doi:10.1002/ehf2.12856.
11. Yamasaki K, Hata J, Ide T, et al. Urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker for cardiovascular events in a general Japanese population: the Hisayama Study. Environ Health Prev Med. 2021;26(1):47. doi:10.1186/s12199-021-00970-0.
12. Limpitkul WB, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Premature ventricular complexes and development of heart failure in a community-based population. Heart. 2022;108(2):105-10. doi:10.1136/heartjnl-2021-319473.
13. Monsuez JJ, Lopez-Sublet M. Prevention of sudden cardiac death in persons living with HIV infection. Curr HIV Res. 2021. doi:10.2174/1570162X19666210922154011.
14. Lin MS, Chung CM, Chang ML, et al. The Unraveled Link Between Antiviral Therapy and Heart Failure Hospitalization in Chronic Hepatitis C Virus Infection — A Nationwide Cohort Study. Circ J. 2018;82(6):1623-31. doi:10.1253/circj.CJ-17-1118.
15. Dourakis SP, Geladari E, Geladari C, Vallianou N. Cirrhotic Cardiomyopathy: The Interplay Between Liver and Cardiac Muscle. How Does the Cardiovascular System React When the Liver is Diseased?. Curr Cardiol Rev. 2021;17(1):78-84. doi:10.2174/1573403X15666190509084519.
16. Noubiap JJ, Nkeck JR, Kwondom BS, Nyaga UF. Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2022;10(1):e77-e86. doi:10.1016/S2214-109X(21)00400-9.
17. 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.
18. Peláez Ballesta AI, García Vázquez E, Gómez Gómez J. Infective endocarditis treated in a secondary hospital: epidemiological, clinical, microbiological characteristics and prognosis, with special reference to patients transferred to a third level hospital. Rev Esp Quimioter. 2021;pelaez30nov2021. doi:10.37201/req/092.2021.
19. 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.
20. 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.
21. Rivera AS, Sinha A, Ahmad FS, et al. Long-Term Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chronic Inflammatory Diseases and Heart Failure: An Analysis of Electronic Health Records. Circ Heart Fail. 2021;14(8):e008478. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008478.
22. Hutchins E, Wang R, Rahmani S, et al. HIV Infection Is Associated with Greater Left Ventricular Mass in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2019;35(8):755-61. doi:10.1089/AID.2019.0014.
23. Cincin A, Ozben B, Tukenmez Tigen E, et al. Ventricular and atrial functions assessed by speckle-tracking echocardiography in patients with human immunodeficiency virus. J Clin Ultrasound. 2021;49(4):341-50. doi:10.1002/jcu.22921.
24. 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.
25. Kaur J, Arsene C, Yadav SK, et al. Risk Factors in Hospitalized Patients for Heparin-Induced Thrombocytopenia by Real World Database: A New Role for Primary Hypercoagulable States. J Hematol. 2020;10(4):171-7. doi:10.14740/jh876.
26. Yu C, Zhou W. Peripheral neutrophils and naive CD4 T cells predict the development of heart failure following acute myocardial infarction: A bioinformatic study. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2021;40(11):839-47. doi:10.1016/j.repce.2021.11.002.