

# Клиническая значимость анемии при хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

О. Г. Горячева

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

## РЕЗЮМЕ

Анемия, как самое распространенное гематологическое осложнение ВИЧ-инфекции, является одним из ключевых показателей ее тяжести и предиктором смерти от ее осложнений. Целью данной работы явилось изучение особенностей течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне анемии у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В течение 3 лет в условиях многопрофильного стационара обследовано 240 пациентов с ВИЧ-инфекцией. В обследуемой группе у 160 (66,60%) человек были выявлены клинические, инструментальные и лабораторные признаки ХСН. Среди них у 94 (58,75%) пациентов определена анемия различной степени тяжести. Наличие ХСН в 2,75 раза увеличивает шансы развития анемии у ВИЧ-инфицированных. Развитие анемии у лиц с ХСН, инфицированных ВИЧ, сопряжено с развитием ХБП стадии IIIA и выше, увеличением объема левого предсердия, развитием диастолической дисфункции левого желудочка и тяжелой ХСН с концентрацией NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл в плазме крови. У больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией определение концентрации NT-proBNP  $\geq 170$  пг/мл сопряжено с развитием анемии, что присваивает данному тесту дополнительное клиническое значение. Пониженный трансферрин менее 200 мг/дл в 10,99 раза увеличивает шансы развития тяжелой ХСН с NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл, что придает рекомендательный характер определению уровня трансферрина сыворотки всем больным с ВИЧ-инфекцией и ХСН с целью прогнозирования развития тяжелой ХСН с NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, ВИЧ-инфекция, трансферрин, NT-proBNP.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical significance of anemia in chronic heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus

O. G. Goryacheva

Perm State Medical University n.a. academician E. A. Wagner, Perm, Russia

## SUMMARY

Anemia, as the most common hematological complication of HIV infection, is one of the key indicators of its severity and a predictor of death from its complications. Within 3 years, 240 patients with HIV infection were examined in a multidisciplinary hospital. In the examined group, 160 (66.60%) people had clinical, instrumental and laboratory signs of CHF. Among them, 94 patients (58.75%) had anemia of varying severity. The presence of CHF 2.75 times increases the chances of developing anemia in HIV-infected people. The development of anemia is associated with the development of CKD stage 3A and above, an increase in the volume of the left atrium, the development of diastolic dysfunction of the left ventricle and severe CHF with a concentration of NT-proBNP  $\geq 1500$  pg/ml in blood plasma. In patients with CHF and HIV infection, determining the concentration of NT-proBNP  $\geq 170$  pg/ml is associated with the development of anemia, which gives this test additional clinical significance. Reduced transferrin less than 200 mg/dl 10.99 times increases the chances of developing severe CHF with NT-proBNP  $\geq 1500$  pg/ml, which makes it recommended to determine the level of serum transferrin in all patients with HIV infection and CHF in order to predict the development of severe CHF with NT-proBNP  $\geq 1500$  pg/ml.

**KEYWORDS:** heart failure, anemia, HIV infection, transferrin, NT-proBNP.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

Больные с ВИЧ-инфекцией находятся в группе риска по развитию анемии в связи с повышенной потребностью железа, частым присоединением оппортунистических инфекций, хронического воспалительного синдрома и побочных эффектов антиретровирусной терапии. Анемия, как самое распространенное гематологическое осложнение ВИЧ-инфекции, является одним из ключевых показателей ее тяжести и предиктором смерти от ее осложнений [2].

Целью данной работы явилось изучение особенностей течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне анемии у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Каждый третий пациент с хронической сердечной недостаточностью без ВИЧ-инфекции имеет анемию, так как частой ее причиной является дефицит продукции эритропоэтина вследствие развития почечной недостаточности, а также снижение кровоснабжения костного мозга, использование

различных медикаментов и снижение поступления железа с пищей. С другой стороны, наличие хронической анемии также способствует развитию хронической сердечной недостаточности [3]. По литературным данным, до 80–90% больных с ВИЧ-инфекцией страдают анемией различной степени выраженности, вызванной железodefицитом, приемом антиретровирусной терапии (АРТ), либо развившейся как анемия хронических заболеваний [4, 5]. При этом больные с ХСН без ВИЧ-инфекции страдают анемией в 29,8% случаев [6]. ВИЧ-инфицированные с анемией и железodefицитом подвержены максимальному риску смерти, при этом употребление препаратов железа лишь ухудшает прогноз, способствуя увеличению риска смерти, так как сопровождается повышенным уровнем воспаления и ростом иммунодефицита [4]. Известно, что синтез эритропоэтина происходит в почках, пресинусоидных клетках печени и клетках венозного эндотелия, при ухудшении микроциркуляции которых развивается анемия хронического заболевания. Кроме этого, причинами анемии при ХСН являются повышенная резистентность периферических артерий, уменьшение вязкости крови, пониженное питание, отек кишечной стенки с нарушением абсорбции, а также присутствие воспалительных цитокинов [4]. Тяжелая анемия сопровождается снижением системной резистентности эндотелия, что ведет к дезактивации барорецепторов нейрогормональной активации и снижению артериального давления. Повышение активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем уменьшает ренальный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, что ведет к задержке жидкости и натрия, повышению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Вторично формируется гипертрофия сердечной мышцы и расширение камер сердца.

### Материалы и методы

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами GCP (надлежащей клинической практики). Исследование носило характер одномоментного скринингового. В течение 4 лет в условиях многопрофильного стационара обследовано 240 человек с ВИЧ-инфекцией, среди которых у 160 (66,60%) была выявлена ХСН, а у 94 (58,75%) из них определена анемия различной степени тяжести. Лично автором было проведено обследование пациентов в объеме трансторакальной эхокардиографии на приборе VIVID T8 (GE Healthcare, США), а также были собраны и направлены в лабораторию образцы крови и мочи. Определение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) проводилось по методу Simpson. Для определения диастолической дисфункции пользовались измерением трансмитрального диастолического потока в режиме тканевого, импульсно-волнового и постоянного доплера.

Критерии включения в исследование: наличие ХСН и ВИЧ-инфекции; подписание добровольного согласия на участие в исследовании; стабилизация состояния по заболеванию, потребовавшему госпитализации.

Критерии не включения: острая сердечная недостаточность; острая декомпенсация ХСН; онкология; острые состояния, требующие хирургического вмешательства; социальная депривация; отказ от подписания информированного добровольного согласия.

Всем пациентам проведено определение концентрации N – терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в плазме крови комплектами реактивов «Вектор Бест» (Россия) для иммуноферментного анализа с использованием анализатора Immulite 1000 (DPC, США) Определение концентрации сывороточного железа, ферритина и трансферрина проводилось комплектами реактивов фирмы RANDOX (Великобритания) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15.

Были сформированы две группы больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией. В первой группе (94 человека) находились пациенты с анемией, во второй – без анемии (66 человек). Определение функционального класса ХСН проводилось в соответствии с рекомендациями Нью-Йоркской ассоциации сердца, дополненными анкетированием больных по шкале оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева (ШОКС) и тестом шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионного программного продукта Statistica 13.0 (StatSoft, Россия). Для оценки нормальности распределения признаков проведен анализ распределений по Колмогорову Смирнову и Шапиро – Уилку. Признаки с неправильным распределением были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [LQ; UQ]), с нормальным распределением – в виде среднеарифметического значения и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm m$ ). Все качественные признаки представлены в виде абсолютной частоты проявлений и процента встречаемости (%). При анализе взаимосвязи количественных показателей ненормального распределения использовалась статистическая обработка с помощью критерия Манна–Уитни и хи-квадрат. Для анализа качественных признаков использовали четырехпольные таблицы сопряженности. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска использовался критерий хи-квадрат. Для оценки силы связи между фактором риска и исходом пользовались расчетом коэффициента взаимной сопряженности Чупрова. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводилось с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена. Критическое значение статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для определения связи между определенным исходом и фактором риска применяли отношение шансов, а для изучения отношения частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, определялся относительный риск.

### Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*. Согласно полученным данным, среди больных с анемией преобладает мужской пол, эти лица

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от наличия анемии (n = 160)

Характеристика	Группа 1 ХСН + анемия, n = 94	Группа 2 ХСН без анемии, n = 66	P
Возраст, лет (Me; Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> )	37,26 [33,00; 42,00]	37,34 [34,00; 39,00]	0,963
Пол, мужской, n (%)	55 (58,51)	20 (30,30)	< 0,001*
Курение, n (%)	62 (65,95)	24 (36,40)	< 0,001*
Алкоголизм, n (%)	31 (32,97)	24 (36,40)	0,657
Наркопотребление, n (%)	71 (75,53)	26 (39,40)	< 0,001*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,05 ± 3,75	22,27 ± 5,71	0,041*
ИБС, стенокардия напряжения, n (%)	31 (32,97)	3 (4,50)	< 0,001*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (3,19)	0 (0,00)	0,124
АКШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	1 (1,06)	0 (0,00)	0,400
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	22 (23,40)	12 (18,20)	0,426
ФП в анамнезе, n (%)	2 (2,10)	1 (1,51)	0,778
Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	2 (2,12)	2 (3,03)	0,718
Сахарный диабет, n (%)	6 (6,30)	2 (3,03)	0,338
ЖНР, n (%)	42 (44,68)	14 (21,20)	0,002*
ЛАГ, n (%)	43 (45,74)	20 (30,30)	0,049*
Прием АРТ	11 (11,70)	7 (10,60)	0,829
Гидроторакс	15 (15,95)	3 (4,50)	0,024*
Асцит	23 (24,46)	4 (6,10)	0,002*
Гидроперикард	51 (49,50)	6 (5,60)	< 0,001*
Анемия легкой степени	43 (41,30)	0 (0,00)	< 0,001*
Анемия средней степени	28 (26,90)	0 (0,00)	< 0,001*
Анемия тяжелая	23 (22,10)	0 (0,00)	< 0,001*
Пониженная масса тела с ИМТ < 18,0	31 (32,90)	5 (7,57)	< 0,001*
ХБП стадии IIIA и выше	31 (32,90)	5 (7,57)	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АРТ – антиретровирусная терапия, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Данные эхокардиографии и показатели гемодинамики больных с ВИЧ и ХСН в зависимости от наличия анемии (n = 160)

Характеристика	Группа 1 ХСН + анемия, n = 94	Группа 2 ХСН без анемии, n = 66	P
ФВ ЛЖ (%)	53,00 [45,00; 64,00]	57,00 [49,00; 67,00]	0,151
ФВ ЛЖ < 40%	8 (8,51)	1 (1,50)	0,041*
ЧСС покоя	85,00 [77,00; 100,00]	80,00 [72,00; 90,00]	0,102
ТШХ	400,00 [300,00; 450,00]	400,00 [300,00; 475,00]	0,802
ШОКС	6,00 [4,00; 8,00]	5,50 [4,00; 6,50]	0,353
Е/А ЛЖ	1,19 [0,97; 1,69]	1,58 [1,08; 1,60]	0,484
DT, мс	144,00 [98,00; 199,00]	142,00 [122,00; 160,00]	0,048*
IVRT ЛЖ	86,50 [62,50; 104,50]	74,00 [54,00; 115,00]	0,693
ИММ ЛЖ	146,88 [103,06; 173,00]	130,00 [98,00; 165,00]	0,697
КДО ЛЖ	104,39 [79,00; 118,00]	93,50 [74,00; 118,00]	0,769
КСО ЛЖ	41,00 [32,00; 54,00]	40,50 [26,00; 51,00]	0,439
Объем ЛП	38,40 [28,59; 57,02]	36,28 [30,50; 56,16]	0,940
Увеличение объема ЛП	66 (70,20)	10 (27,70)	< 0,001*
СДАА	24,60 [16,00; 35,50]	21,70 [16,00; 40,00]	0,701
Е/е'	7,26 [5,35; 17,80]	5,75 [4,15; 6,30]	0,016*
САД, мм рт. ст.	126,29 ± 17,35	131,53 ± 24,95	0,296
ДАД, мм рт. ст.	78,53 ± 13,23	78,62 ± 18,59	0,786
ГЛЖ	51 (49,50)	10 (15,10)	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; ЧСС – частота сердечных сокращений; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ШОКС – шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева; Е/А ЛЖ – соотношение максимальной скорости раннего наполнения левого желудочка к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ; DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения; IVRT ЛЖ – время изоволюметрического расслабления ЛЖ; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ; ЛП – левое предсердие; СДАА – среднее давление в легочной артерии; Е/е' – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

чаще курят, принимают наркотики и имеют более низкую массу тела. В анамнезе у больных с анемией чаще встречались ИБС со стенокардией напряжения, легочная артериальная гипертензия, желудочковые нарушения ритма, а также хроническая болезнь почек (ХБП) стадии IIIA и выше. Гидроторакс, гидроперикард и асцит также чаще встречались в группе больных ХСН с анемией. Примечательно, что не получено достоверной разницы между группами по факту приема антиретровирусной терапии (АРТ).

Анализ данных эхокардиографии и функционального обследования пациентов представлен в таблице 2. Выявлено значимое преобладание больных со сниженной ФВЛЖ, увеличением объема левого предсердия и ГЛЖ в группе с анемией. Больные были отличны по главным индексам диастолической дисфункции – отношению максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/е') и времени замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) с преобладанием последних в группе с анемией.

В таблице 3 представлены данные о полученных результатах лабораторных исследований. У больных с анемией выше концентрация NT-proBNP плазмы, выше значение С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Больные закономерно значимо отличались по уровню гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа.

Изучена взаимосвязь между наличием анемии и всеми качественными показателями, продемонстрировавшими достоверную разницу при сравнениях в группах. Получена взаимосвязь заметной тесноты корреляции по шкале Чеддока между наличием анемии и развитием ХБП стадии IIIA и выше (r = 0,607, p < 0,001). Выявлены взаимосвязи умеренной тесноты корреляции по шкале Чеддока между анемией и увеличением объема левого предсердия (r = 0,311, p < 0,001), между анемией и концентрацией NT-proBNP > 1500 пг/мл в плазме крови (r = 0,467; p < 0,001), между

Таблица 3  
Результаты лабораторных анализов больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от наличия анемии (n = 160)

Характеристика	Группа 1		Р
	ХСН + анемия, n = 94	ХСН без анемии, n = 66	
NT-proBNP плазмы, пг/мл	478,40 [243,10; 1138,50]	359,70 [194,00; 132,90]	< 0,001*
NT-proBNP плазмы > 1500 пг/мл	26 (26,59)	4 (6,10)	< 0,001*
Глюкоза плазмы	5,15 [4,40; 6,00]	4,90 [4,10; 5,90]	0,184
СРБ	18,00 [5,30; 70,00]	15,00 [6,95; 67,00]	0,045*
Общий белок	68,00 [59,00; 74,00]	68,50 [63,00; 76,00]	0,578
Мочевина	5,00 [3,70; 11,60]	5,55 [4,00; 13,80]	0,916
АЛТ	26,00 [17,00; 50,50]	42,50 [27,00; 106,00]	0,002*
АСТ	38,00 [24,00; 77,00]	62,00 [38,00; 105,00]	0,131
Na	142,00 [138,00; 144,00]	142,00 [137,00; 146,00]	0,188
K	4,00 [3,60; 4,50]	4,20 [3,60; 4,57]	0,370
Билирубин общий	11,05 [10,00; 25,00]	13,50 [11,00; 21,30]	0,782
Креатинин	88,00 [74,00; 142,00]	102,00 [62,50; 146,00]	0,759
СКФ	85,50 [55,00; 104,00]	77,00 [43,50; 112,50]	0,839
Фибриноген	3,50 [3,00; 4,50]	3,05 [3,00; 4,50]	0,608
СОЭ	44,00 [30,00; 60,00]	12,00 [6,00; 20,00]	< 0,001*
CD 4	165,00 [28,50; 300,00]	275,00 [130,00; 445,00]	0,002
Тромбоциты	176,00 [117,00; 276,00]	138,00 [100,00; 210,00]	0,869
Эритроциты	3,20 [3,00; 3,50]	3,86 [3,50; 4,29]	< 0,001*
Гемоглобин, г/л	85,00 [74,00; 100,00]	128,00 [118,00; 134,00]	< 0,001*
Гематокрит	26,60 [23,50; 32,00]	39,00 [29,00; 49,00]	0,033*
Трансферрин	91,00 [51,40; 146,00]	121,00 [66,60; 158,50]	0,126
Трансферрин > 320 мг/дл	1 (1,06)	1 (1,50)	0,800
Трансферрин < 200 мг/дл	91 (96,80)	19 (28,70)	< 0,001*
Ферритин	116,90 [61,90; 320,00]	146,50 [65,20; 304,00]	0,067
Ферритин < 100 нг/мл	23 (24,40)	4 (6,06)	0,002*
Ферритин > 200 мкг/л у мужчин и > 150 мкг/л у женщин	19 (20,20)	5 (7,57)	0,027*
КНТЖ	2,38 [1,24; 5,26]	3,55 [2,11; 5,70]	0,309
КНТЖ < 30%	92,00 (97,80)	22,00 (33,30)	< 0,001*
Сывороточное железо	2,00 [0,95; 4,90]	3,80 [2,00; 7,20]	0,008*
Сывороточное железо > 28 мкмоль/л	3,00 (3,19)	3,00 (4,54)	0,657
Сывороточное железо < 11 мкмоль/л	85,00 (90,42)	18,00 (27,27)	< 0,001*
АПТВ	32,25 [30,00; 38,00]	38,00 [37,00; 47,00]	0,034*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Na – натрий, K – калий; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CD 4 – CD 4-T-лимфоциты; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время.

Таблица 4  
Коэффициенты взаимной сопряженности Чупрова между качественными показателями, для оценки силы связи между фактором риска и исходом у больных с анемией различной степени тяжести с ХСН и ВИЧ-инфекцией (n = 160)

Показатель	Анемия легкой тяжести			Анемия средней тяжести			Тяжелая анемия		
Курение, n (%)	0,204			0,362*			0,417*		
Наркопотребление, n (%)	0,305*			0,458*			0,511*		
АКШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	0,528*			0,398*			0,351*		
ФП в анамнезе, n (%)	0,511*			0,378*			0,329*		
Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	0,511*			0,378*			0,329*		
Прием АРТ	0,376*			0,223			0,166		
Гидроторакс	0,322*			0,165			0,106		
Гидроперикард	0,085			0,248			0,305*		
ГЛЖ	0,085			0,248			0,305*		
Дилатация ЛП	0,248			0,404*			0,458*		
Снижение уровня трансферрина < 200 мг/дл	0,579*			0,708*			0,753*		
Пониженный КНТЖ	0,579			0,708			0,753*		
Повышенное содержание сывороточного железа > 28 мкмоль/л	0,511*			0,378			0,329		
Дефицит сывороточного железа < 11 мкмоль/л	0,466			0,607*			0,655*		

Примечание: \* – теснота связи статистически значима; АКШ – арто-коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФП – фибрилляция предсердий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АРТ – антиретровирусная терапия; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ЛП – левое предсердие.

анемией и наличием диастолической дисфункции левого желудочка ( $r = 0,306$ ;  $p = 0,016$ ).

В таблице 4 изучены особенности взаимосвязи качественных признаков, показавших значимые различия при попарном сравнении, в зависимости от тяжести выраженной анемии у лиц с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции.

Согласно полученным данным, тяжелая анемия и анемия средней степени тяжести у ВИЧ-инфицированных с ХСН имеют высокую тесноту корреляционной связи с дефицитом сывороточного железа, с пониженным КНТЖ, со снижением уровня трансферрина сыворотки менее 200 мг/дл, а также имеется умеренной тесноты связь с дилатацией левого предсердия. Тяжелая анемия имеет умеренной тесноты связь с ГЛЖ, гидроперикардом, наличием в анамнезе ишемического инсульта или ТИА, ФП, АКШ и ЧКВ, курением. Между наркопотреблением и тяжелой анемией имеется заметная по шкале Чеддока теснота связи. Анемия средней степени тяжести связана с наркопотреблением, курением, АКШ и ЧКВ, ФП, ишемическим инсультом и ТИА связью умеренной тесноты по шкале Чеддока. Анемия легкой степени тяжести имеет заметной тесноты связи с АКШ и ЧКВ в анамнезе, ФП, ишемическим инсультом и ТИА, снижением уровня трансферрина менее 200 мг/дл и повышенным содержанием сывороточного железа.

На рисунке представлена ROC-кривая зависимости уровня NT-proBNP плазмы крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией от анемии. По ROC-кривой NT-proBNP значение AUC = 0,879 ± 0,057, 95% ДИ составил 0,609–0,790. Полученная модель была статистически значима ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение NT-proBNP в точке cut-off составило 170 пг/мл. Таким образом, у лиц с ХСН и ВИЧ-инфекцией определение концентрации NT-proBNP ≥ 170 пг/мл сопряжено с развитием анемии. Чувствительность метода составила 71,7%, специфичность – 61,7% соответственно.

После проведения анализа ОШ и ОР между показателями ХСН и «анемия» получена следующая зависимость: наличие ХСН в 2,75 раза увеличивает шансы развития анемии у ВИЧ-инфицированных

(95 % ДИ: 1,818–4,164). При этом ОР составил 1,66 (95 % ДИ: 1,350–2,046). Чувствительность и специфичность – 62,9 и 61,9 % соответственно. Кроме этого, получена значимая зависимость между развитием тяжелой ХСН с NT-proBNP >1500 пг/мл и пониженным сывороточным трансферрином менее 200 мг/дл. Так, низкий трансферрин менее 200 мг/дл в 10,99 раза увеличивает шансы развития тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (ОШ = 10,99, 95 % ДИ: 2,99–7,77; ОР = 2,07, 95 % ДИ: 1,56–2,33; чувствительность и специфичность – 26,6 и 96,8 % соответственно).

### Обсуждение

Известно, что репликация ВИЧ – железозависимый процесс, а повышение уровня железа, не связанного с трансферрином, ассоциируется с риском оппортунистических инфекций, при этом тяжесть анемии коррелирует с высоким риском смерти ВИЧ-инфицированного от любых причин без разделения на причины, связанные с ХСН или нет [1]. О железодефицитном состоянии уместно говорить при снижении уровня ферритина в сыворотке крови ниже 100 мг/л, а также уровень ферритина от 100 до 299 мг/л вместе с низким индексом сатурации трансферрина ниже 20 %. Железо является цитотоксичным ввиду его способности генерировать свободнорадикальное окисление (СРО). Внутриклеточный пул железа представлен в ферритине, а внеклеточный – в виде связанной формы с трансферрином [1, 2, 5]. Анемия встречается среди больных с ХСН в трети или даже половине случаев, при этом снижается качество жизни, повышается число госпитализаций и смертность [4]. В нашем исследовании с участием только пациентов с ХСН и ВИЧ-инфекцией получены результаты, свидетельствующие о достоверно более высоких значениях NT-proBNP в плазме крови больных с анемией ( $p < 0,0001$ ). В работах других авторов доказано, что интенсивность ХСН при анемии у больных с ВИЧ-инфекцией возрастает [1, 2, 9]. Данное исследование позволило увидеть новые детали клинической картины пациента с ХСН и анемией на фоне ВИЧ-инфекции.

По данным литературы, известно, что при анемии повышается значение показателя E/E', отражающего развитие диастолической дисфункции и отрицательно коррелирующего с уровнем гемоглобина [1, 5], а развитие диастолической дисфункции у ВИЧ-инфицированных чаще связано с развитием ишемической болезни сердца [12]. Снижение индекса массы тела у лиц без ВИЧ-инфекции при развитии ХСН связано с высокими рисками смерти от всех причин, а зачастую – с развитием «сердечной кахексии» [5, 6]. В данном исследовании показано, что индекс массы тела был достоверно ниже в группе больных с анемией ( $p = 0,048$ ), несмотря на тот факт, что во всей когорте больных пониженный ИМТ встречался довольно часто.

ВИЧ-инфекция сопровождается разрушением нормального гематопоеза с быстрым прогрессированием панцитопении. Тяжесть цитопении коррелирует со стадией ВИЧ-инфекции. В нашем исследовании также показана связь тяжести анемии и уровня CD4 Т-лимфоцитов.

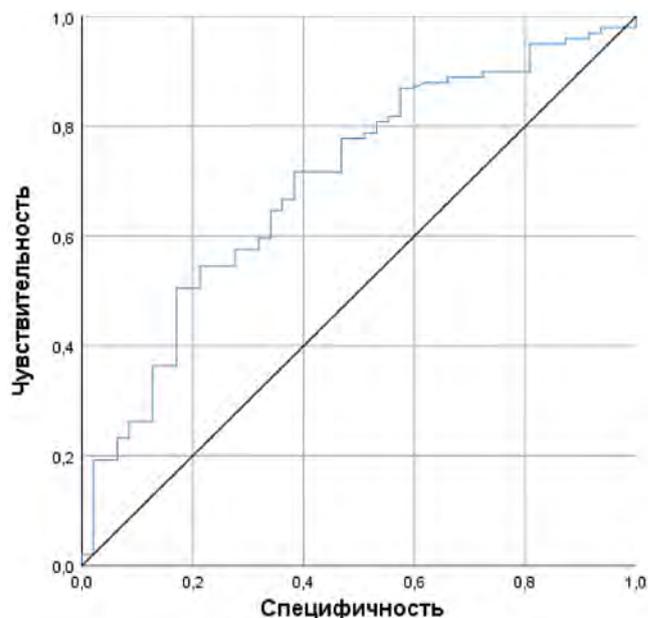


Рисунок. ROC-анализ зависимости анемии и концентрации NT-proBNP в плазме крови, пг/мл у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией.

Нарушения гематопоеза при ВИЧ-инфекции носят разноплановый характер – это и лекарственные нарушения гематопоеза, супрессия костного мозга вследствие его инфильтрации инфекционно-воспалительными агентами или клетками злокачественного новообразования, а также много иных механизмов [7]. У больных с ВИЧ-инфекцией тяжесть анемии рассматривается как крайне неблагоприятный прогностический фактор, независимый от уровня CD4 Т-лимфоцитов. В патогенезе анемии при ВИЧ-инфекции имеются три важных фактора: уменьшение образования клеток крови в костном мозге, активное разрушение эритроцитов и неполноценное образование эритроцитов вследствие мальабсорбции [8]. В контексте ВИЧ-инфекции анемия возникает вследствие дефицита железа или развивается как анемия хронического заболевания, в том числе вследствие влияния антиретровирусной терапии.

У больных с ВИЧ-инфекцией развивается ХСН как с сохраненной ФВ, так и со сниженной ФВ. ХСН со сниженной ФВ при ВИЧ характеризуется снижением контрактильной функции и (или) постнагрузки. Факторами риска развития ХСН со сниженной ФВ являются как традиционные факторы (гипертония, дислипидемия, гипергликемия, курение), так и дополнительные факторы, как инфекционно-воспалительный процесс и интоксикация. Во всех случаях происходит ремоделирование сердечной мышцы. ХСН с сохраненной ФВ развивается при повышении жесткости миокарда вследствие неадекватной релаксации в диастолу, поэтому при ВИЧ-инфекции она активно проявляется на фоне диффузного миокардиального фиброза и миокардиального стеатоза [8]. Очень часто у больных с ВИЧ-инфекцией одновременно встречаются проявления как диастолической, так и систолической сердечной недостаточности. В обоих случаях будут наблюдаться хронотропная недостаточность и сосудистая дисфункция, проявляющаяся нарушенной эндотелиальной релаксацией, ведущей

к повышению жесткости сосудов [8, 10]. При наличии сопутствующего вирусного гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией часто развивается тяжелый печеночный фиброз, который ассоциируется с развитием ХСН с сохраненной ФВ [11]. Интенсивная эндотелиальная дисфункция всех артерий на фоне ВИЧ инфекции и острых воспалительных заболеваний способствует раннему развитию атеросклероза, сердечной недостаточности, нефропатии, кардиоренального синдрома, легочной артериальной гипертензии, а высокая вирусная нагрузка и связанная с ней иммунная дисфункция ассоциируются с высоким риском ХСН [12]. Таким образом, в ходе данного исследования получены определенные закономерности: так, наличие ХСН в 2,75 раза увеличивает шансы развития анемии у ВИЧ-инфицированных. Представлены клинические различия: среди больных с анемией преобладают мужской пол, курение, наркопотребление, более низкий ИМТ, гидроторакс, перикардиальный выпот и асцит; сниженная менее 40% ФВЛЖ; увеличение объема левого предсердия и ГЛЖ. Получены различия по анамнезу: у больных с анемией в анамнезе чаще встречались ИБС со стенокардией напряжения; легочная артериальная гипертензия; желудочковые нарушения ритма, а также хроническая болезнь почек (ХБП) стадии IIIA и выше. Имеются различия по лабораторным тестам: у больных с анемией выше концентрация NT-proBNP плазмы, а также выше показатели основных воспалительных тестов – значение С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Получена взаимосвязь заметной тесноты между наличием анемии и развитием ХБП стадии IIIA и выше. Выявлены взаимосвязи умеренной тесноты между анемией и увеличением объема левого предсердия, анемией и концентрацией NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл в плазме крови, анемией и наличием диастолической дисфункции левого желудочка. Определено и прогностическое значение: у лиц с ХСН и ВИЧ-инфекцией определение концентрации NT-proBNP  $\geq 170$  пг/мл сопряжено с развитием анемии. Пониженный трансферрин менее 200 мг/дл в 10,99 раза увеличивает шансы развития тяжелой ХСН с NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл.

## Заключение

Наличие ХСН в 2,75 раза увеличивает шансы развития анемии у ВИЧ-инфицированных. Развитие анемии сопряжено с развитием ХБП стадии IIIA и выше,

увеличением объема левого предсердия, развитием диастолической дисфункции левого желудочка и тяжелой ХСН с концентрацией NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл в плазме крови.

У больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией определение концентрации NT-proBNP  $\geq 170$  пг/мл сопряжено с развитием анемии, что присваивает данному тесту дополнительно клиническое значение. Пониженный трансферрин менее 200 мг/дл в 10,99 раза увеличивает шансы развития тяжелой ХСН с NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл, что придает рекомендательный характер определению уровня трансферрина сыворотки всем больным с ВИЧ-инфекцией и ХСН с целью прогнозирования развития тяжелой ХСН с NT-proBNP  $\geq 1500$  пг/мл.

## Список литературы / References

1. Веклич А. С., Козилова Н. А. Особенности острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при анемии и латентном железодефиците. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2. № 4. С. 33–42. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42.
2. Veklich A. S., Koziova N. A. Features of acute decompensation of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and latent iron deficiency. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021. Vol. 2. No. 4. P. 33–42. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42.
3. Abioye AI, Andersen CT, Sudfeld CR, Fawzi WW. Anemia, Iron Status, and HIV: A Systematic Review of the Evidence. Adv Nutr. 2020; 11 (5): 1334–1363. DOI: 10.1093/advances/nmaa037.
4. Beverborg NG, Van Verduisen DJ, Van der Meer P. Anemia in heart failure still relevant? JACC. Heart Failure. 2018; 6 (3): 201–208. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023.
5. Haider BA, Spiegelman D, Hertzmark E, Sando D, Duggan C, Makubi A, et al. Anemia, Iron Deficiency, and Iron Supplementation in Relation to Mortality among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Tanzania. Am J Trop Med Hyg. 2019; 100 (6): 1512–1520. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0096.
6. Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 377–81. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.377.
7. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. Prog Cardiovasc Dis. 2020; 63 (2): 134–141. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.01.002.
8. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: Facts and numbers. ESC Heart Fail. 2020; 7 (5): 2007–2011. DOI: 10.1002/ehf2.12797.
9. Chien SC, Lo CI, Lin CF, Sung KT, Tsai JP, Huang WH, et al. Malnutrition in acute heart failure with preserved ejection fraction: clinical correlates and prognostic implications. ESC Heart Fail. 2019; 6 (5): 953–964. DOI: 10.1002/ehf2.12501.
10. Durandt C, Potgieter JC, Mellet J, Herd C, Khoosal R, Nel JG et al. HIV and haematopoiesis. S Afr Med J. 2019; 109 (8b): 40–45. DOI: 10.7196/samj.2019.v1098b.13829.
11. Toribio M, Neilan TG, Zanni MV. Heart Failure among People with HIV: Evolving Risks, Mechanisms, and Preventive Considerations. Curr HIV/AIDS Rep. 2019; 16 (5): 371–380. DOI: 10.1007/s11904-019-00458-1.
12. 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.
13. So-Armah KA, Lim JK, Lo Re Y 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): 184–191. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.02.010.

Статья поступила / Received 30.04.23

Получена после рецензирования / Revised 11.05.23

Принята к публикации / Accepted 15.05.23

## Сведения об авторе

Горячева Ольга Георгиевна, к.м.н., врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2. EORCID: 0000-0002-3336-229X

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Для переписки: Горячева Ольга Георгиевна. E-mail: o.goryacheva@mail.ru

## About author

Goryacheva Olga G., PhD Med, cardiologist, ultrasound diagnostics physician, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2. ORCID: 0000-0002-3336-229X

Perm State Medical University n.a. academician E. A. Wagner, Perm, Russia

For correspondence: Goryacheva Olga G. E-mail: o.goryacheva@mail.ru

Для цитирования: Горячева О. Г. Клиническая значимость анемии при хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Медицинский алфавит. 2023; (16): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-16-19-24>.

For citation: Goryacheva O. G. Clinical significance of anemia in chronic heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus. Medical alphabet. 2023; (16): 19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-16-19-24>.

