

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12-008.46-036.12-06:[616.98:578.828.6]-092
doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-47-57

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

**РОЛЬ КАСПАЗЫ-6 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТЯЖЕЛОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

***Ольга Георгиевна Горячева**

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация. Каспазы – группа цистеиновых протеаз, играющих ведущую роль в процессах апоптоза. Имеются данные, согласно которым апоптоз кардиомиоцитов является морфологической основой формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Цель исследования:** изучить роль каспазы-6 сыворотки крови у больных с тяжелой ХСН, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. **Материалы и методы.** В 2019–2022 гг. на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М. А. Тверье» г. Перми выполнено одномоментное скрининговое клиническое исследование с включением 240 ВИЧ-инфицированных пациентов. У 160 (66,6 %) больных была диагностирована ХСН, у 40 (25 %) человек – тяжелая ХСН с уровнем N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ≥ 1500 пг/мл. Критериями включения в исследование стало наличие подтвержденной ХСН, ВИЧ-инфекции, стабилизация состояния по заболеванию, потребовавшему госпитализации, согласие больного на участие в исследовании. Критериями исключения были социальная депривация и отказ от подписания информированного добровольного согласия, острая декомпенсация ХСН, острая сердечная недостаточность, онкология. Согласно **результатам исследования**, роль сывороточной каспазы-6 в формировании тяжелой ХСН складывается из ее клинической и прогностической значимости. Клиническая значимость определяется связью уровня каспазы-6 с показателями, характеризующими тяжесть ХСН (фракция выброса левого желудочка – %, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, повышение уровня NT-pro-BNP более 1500 пг/мл), а также с показателями, характеризующими поражение органа-мишени – почки. Прогностическая значимость определения сывороточной каспазы-6 заключается в определении ее референтного уровня, равного $\geq 148,35$ пг/мл, при котором отмечается высокий риск формирования тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл. Повышенный уровень сывороточной каспазы-6 ($\geq 148,35$ пг/мл) значительно увеличивает шансы развития ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, кахексии, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипотензии и формирования клапанных пороков сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ-инфекция, каспаза-6, NT-proBNP, апоптоз

Для цитирования: Горячева О. Г. Роль каспазы-6 при формировании тяжелой хронической сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных больных // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 47–57. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-47-57.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ROLE OF CASPASE-6 IN THE FORMATION OF SEVERE CHRONIC HEART
FAILURE IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS**

Olga G. Goryacheva

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Abstract. Caspases are a group of cysteine proteases that play a leading role in the processes of apoptosis. There is evidence that apoptosis of cardiomyocytes is the morphological basis for the formation

of chronic heart failure (CHF). The aim of the study was to study the role of caspase-6 in the blood serum of patients with severe CHF infected with the human immunodeficiency virus (HIV). In 2019–2022, on the basis of a large hospital, a one-stage screening clinical study was performed with the inclusion of 240 patients infected with HIV, 160 of them (66.6 %) were diagnosed with CHF. Inclusion criteria for the study were the presence of confirmed CHF, the presence of HIV infection, stabilization of the condition due to the disease that required hospitalization, and the patient's consent to participate in the study. The criteria for exclusion from the study were social deprivation and refusal to sign informed voluntary consent, acute decompensation of CHF, acute heart failure, and oncology. The criterion for severe CHF was an increase in the level of NT-proBNP in blood plasma ≥ 1500 pg/ml. According to the results of the study, a direct close relationship was revealed between the formation of severe CHF and the content of caspase-6 in the blood serum, which may indicate an intensification of the processes of cardiomyocyte apoptosis. When the content of caspase-6 is equal to 148.35 pg/ml and above, there is a high risk of developing severe CHF with NT-pro BNP ≥ 1500 pg/ml, the chances of developing the following complications increase – CHF with low left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40 % – 11.77 times, left ventricular hypertrophy (LVH) – 1.31 times, cachexia with a body mass index (BMI) < 18 – 18.91 times, valvular heart disease – 2.32 times, arterial hypotension – 5.96 times. In patients with CHF and HIV infection, the patterns obtained allow us to state the role of the effector enzyme apoptosis-caspase-6 as a prognostic factor for the development of such complications as LVEF < 40 %, cachexia, arterial hypotension, valvular heart disease and LVH.

Keywords: chronic heart failure, HIV infection, caspase-6, NT-proBNP, apoptosis

For citation: Goryacheva O. G. Role of caspase-6 in the formation of severe chronic heart failure in patients infected with the human immunodeficiency virus. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 47–57. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-47-57. (In Russ.).

Введение. Каспазы – это группа цистеиновых протеаз, играющих ведущую роль в процессах апоптоза. Известно, что при миокардитах, артериальной гипертензии, прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии и других заболеваниях сердечной мышцы повышается активность апоптоза кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток коронарных сосудов. Активация каспазного каскада является непосредственным триггером апоптоза – неспецифического ответа миокарда на повреждение [1]. Имеются данные клинических исследований, согласно которым апоптоз кардиомиоцитов является морфологической основой формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Апоптоз – это системный процесс, генетически регулируемый, планируемый и контролируемый организмом, требующий затрат энергии и синтеза белка. Последнее отличает апоптоз от некроза [3]. Каспаза-6 является основной эффекторной каспазой апоптоза наряду с каспазой-3, так как обе каспазы принимают участие в терминальной фазе апоптоза [4]. Каспаза-6 опосредует врожденный иммунитет и активацию воспаления [5]. Удаление или уменьшение концентрации каспазы-6 способствует снижению воспаления и активности провоспалительных агентов, а также снижает интенсивность апоптоза [6, 7]. В клетке каспаза-6 находится преимущественно в ядре и цитоплазме [8]. Все каспазы в разной степени продуцируют цитокины, развивая воспалительный ответ, и участвуют в регуляции жизнеспособности клеток органов и тканей. Каспазы принимают участие как в дифференцировке здоровых клеток, так и в прогрессии опухолевых процессов. Известно, что ВИЧ-инфекция сопряжена с усилением апоптоза, который является главной причиной гибели кардиомиоцитов в период реперфузии участка миокарда, ранее подвергшегося ишемии [8].

Цель: изучить роль каспазы-6 сыворотки крови у больных с тяжелой ХСН, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской декларации. На протяжении 2019–2022 гг. на базе крупного многопрофильного стационара – клинической базы медицинского университета г. Перми выполнено одномоментное скрининговое клиническое исследование с включением 240 пациентов, инфицированных ВИЧ. У 160 (66,6 %) человек из них была диагностирована ХСН. Критериями включения в исследование стало наличие подтвержденной ХСН, ВИЧ-инфекции, стабилизация состояния по терапевтическому заболеванию, потребовавшему госпитализации, обязательное согласие больного на участие в исследовании. Критериями исключения были социальная депривация и отказ пациента от подписания информированного добровольного согласия, острая декомпенсация ХСН, острая сердечная недостаточность, онкология. Критерием тяжелой ХСН явилось повышение уровня NT-proBNP плазмы крови ≥ 1500 пг/мл.

Был совершен отбор пациентов для исследования, проведена трансторакальная эхокардиография, проанализирована оценка тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния больных с ХСН в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС) и тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ), в лабораторию направлены образцы крови и мочи. Эхокардиографию проводили на аппарате “VIVID T8” (“GE Healthcare”, США). Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %) определяли по методу Simpson. Диастолическую дисфункцию левого желудочка выявляли по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного, импульсно-волнового доплера, тканевой доплерографии. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) устанавливали при увеличении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у мужчин более 115 г/м², у женщин – более 95 г/м². Уровень NT-proBNP \geq 1500 пг/мл выбран как референтный для определения группы больных с тяжелой ХСН, так как ранее он был определен как наиболее отягощающий течение ХСН у ВИЧ-инфицированных [9]. У всех больных определили концентрацию NT-proBNP с помощью реактивов компании («Вектор Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа на медицинском анализаторе “Immulite 1000” (DPC, США), а также установили концентрацию фермента каспазы-6 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью комплектов реактивов компании “Sunlong Biotech Co., Ltd” (Китай). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью лицензированных версий статистических программ “Statistica 13.0” и “SPSS Statistics”, версия 26 (США). Анализ распределения данных проведен методами Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Каждый количественный признак, имеющий нормальное распределение, представлен в виде среднего арифметического значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$), а каждый признак с ненормальным распределением представлен в виде медианы и первого, и третьего квартилей (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Каждый качественный признак прописан в виде абсолютной частоты проявления и процента частоты выявления признака (n (%)). Анализ признаков с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую обработку признаков с ненормальным распределением проводили с применением критерия χ^2 . Для анализа качественных показателей использовали четырехпольные таблицы сопряженности (2 × 2) с определением χ^2 Пирсона при абсолютной частоте проявлений признака \geq 10 и с помощью точного критерия Фишера при абсолютной частоте проявлений признака < 10. Корреляционный анализ реализовали по методу Спирмена. Анализ прогностического значения концентрации каспазы-6 для тяжелой ХСН проведен в программе “SPSS Statistics”, версия 26 (США) с помощью ROC-анализа, а также путем определения отношения шансов и рисков.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены данные клинико-анамнестической характеристики больных с ХСН и тяжелой ХСН. Согласно полученным результатам, алкоголизм и низкая масса тела с индексом массы тела (ИМТ) < 18 являются очень значимыми факторами отягощения ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией (p < 0,001). Наличие в анамнезе уточненной ишемической болезни сердца, а в особенности – перенесенного инфаркта миокарда, также являются значимыми факторами развития тяжелой ХСН. Разница в результатах ТШХ и ШОКС является логичной в соответствии со сравниваемыми группами.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от наличия тяжелой ХСН с NT-proBNP \geq 1500 пг/мл (n = 160)

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with HIV infection and chronic heart failure, depending on the presence of severe chronic heart failure with NT-proBNP \geq 1500 pg/ml (n = 160)

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP \geq 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
Возраст, лет (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅)	36,97 \pm 7,38	36,96 \pm 6,24	0,996
Пол, мужской, n (%)	19 (47,5)	75 (62,5)	0,095
Курение, n (%)	29 (72,5)	83 (69,2)	0,690
Алкоголизм, n (%)	40 (100,0)	53 (44,2)	< 0,001*
Наркопотребление, n (%)	33 (82,5)	94 (78,3)	0,572
ИМТ, кг/м ² (Me; Q ₂₅ -Q ₇₅)	18,82 \pm 2,38	20,56 \pm 4,36	0,323
ИМТ < 18,5 кг/м ² , n (%)	15 (12,5)	16 (21,6)	< 0,001*
САД, офисное, мм рт. ст.	117,00 [108,00; 146,00]	124,00 [108,00; 135,00]	0,983
ДАД, офисное, мм рт. ст.	70,00 [63,00; 84,00]	70,00 [63,00; 82,00]	0,870
ИБС в анамнезе, n (%)	12 (30,0)	14 (26,41)	0,006*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (2,5)	25 (21,6)	0,020*

Продолжение табл. 1

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
АКШ и ЧКВ в анамнезе, n (%)	0 (0,00)	1 (0,8)	0,562
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	12 (30,0)	31 (25,8)	0,606
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	3 (7,5)	2 (1,6)	0,066
Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	1 (2,5)	3 (2,5)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,5)	7 (5,8)	0,402
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	18 (45,0)	45 (37,5)	0,400
ТШХ, м	350,00 [200,00; 400,00]	400,00 [350,00; 500,00]	0,006*
ШОКС, баллов	6,00 [5,00; 9,00]	5,000 [4,00; 7,00]	0,040*
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	19 (47,5)	61 (50,8)	0,715
Анемия, n (%)	34 (85,00)	96 (80,00)	0,482
Тромбоцитопения, n (%)	23 (57,5)	52 (43,3)	0,120
Асцит, n (%)	13 (32,5)	23 (19,2)	0,080
Гидроторакс, n (%)	9 (22,5)	19 (15,83)	0,336
Перикардальный выпот, n (%)	2 (5,0)	9 (7,5)	0,588
АРТ, n (%)	1 (2,5)	26 (21,6)	0,005
ХВГС, n (%)	32 (80,0)	86 (71,6)	0,299

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АРТ – антиретровирусная терапия; ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$); BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CHD – coronary heart disease; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack; ART – antiretroviral therapy; CHCV – chronic hepatitis C virus infection.

В таблице 2 представлены некоторые показатели эхокардиографии больных в зависимости от наличия ХСН с NT-proBNP более 1500 пг/мл.

Таблица 2. Данные эхокардиографии у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 160)
Table 2. Echocardiography data in patients with CHF and HIV infection, depending on the presence of severe CHF with NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml (n = 160)

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
ЧСС покоя, уд./мин	90,54 \pm 18,47	86,86 \pm 15,05	0,240
КСО ЛЖ	42,50 [33,50; 66,00]	35,00 [29,00; 51,00]	0,043*
КДО ЛЖ	108,00 [87,00; 147,00]	97,00 [79,00; 113,00]	0,018*
Среднее ДЛА	29,65 [14,50; 439,00]	24,60 [13,00; 33,30]	0,826
ФВ ЛЖ, %	43,00 [33,00; 49,00]	56,00 [49,00; 65,00]	0,058
Е/А ЛЖ	1,00 [0,7; 1,36]	1,23 [1,08; 1,69]	0,006*
IVRT ЛЖ, мс	88,00 [60,00; 127,00]	82,00 [68,00; 109,00]	0,860
Е/е'	14,00 [4,80; 19,94]	6,68 [5,37; 14,12]	0,085
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	28 (70,0)	53 (44,1)	0,004*
ИОЛП, мл/м ²	45,54 [31,82; 59,66]	30,74 [25,51; 39,73]	0,021*

Продолжение табл. 2

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
ИММЛЖ, г/м ²	184,00 [120,00; 200,00]	131,00 [99,6; 160,30]	0,002*
ГЛЖ, п/%	33 (82,5)	61 (50,8)	$< 0,001^*$
Количество больных со сниженной ФВ < 40 %	13 (32,5)	0 (0 %)	$< 0,001^*$

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ЧСС – частота сердечных сокращений; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); Heart rate – heart rate; TSHX – six-minute walk test; SHOCS – clinical condition assessment scale; LVEF – left ventricular ejection fraction; E – maximum rate of early LV filling; A – maximum rate of late LV filling; IVRT – LV isovolumic relaxation time; e' – early diastolic velocity of the fibrous ring; LVMMI – LV myocardial mass index; LVH – left ventricular hypertrophy; LAVI – left atrium volume index.

Согласно полученным данным, у больных с ВИЧ-инфекцией при тяжелой ХСН увеличиваются как систолический, так и диастолический объемы левого желудочка, а также объем левого предсердия, усиливается гипертрофия левого желудочка. Кроме того, значительно вырастает число больных с диастолической дисфункцией. Примечательно, что в группе с тяжелой ХСН встречались больные со сниженной менее 40 % фракцией выброса левого желудочка, их доля составила 32,5 %.

В таблице 3 содержатся некоторые лабораторные показатели исследуемых пациентов. Так, у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне утяжеления течения ХСН возрастает концентрация каспазы-6 в сыворотке крови, что сопровождается увеличением концентрации сывороточных мочевины, цистатина С и креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, больные с тяжелой ХСН и ВИЧ-инфекцией имеют более низкое содержание тромбоцитов и гемоглобина. Последнее свидетельствует о значимости анемии, тромбоцитопении и снижения фильтрационной способности почек для утяжеления ХСН.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 160)
Table 3. Results of laboratory examination of patients with CHF and HIV infection depending on the presence of severe CHF with NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml (n = 160)

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
Каспаза-6, пг/мл	214,25 [117,10; 508,30]	126,00 [88,40; 211,00]	0,035*
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,00 [3,60; 6,50]	5,10 [4,40; 6,00]	0,365
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 [3,60; 4,00]	3,70 [3,30; 4,50]	0,893
Мочевина, ммоль/л	21,60 [7,10; 34,00]	4,80 [3,70; 7,80]	$< 0,001^*$
Общий белок	64,00 [58,00; 68,00]	69,00 [62,00; 75,00]	0,072
АЛТ, ед./л	27,00 [20,00; 70,00]	30,00 [17,00; 60,00]	0,433
АСТ, ед./л	42,50 [30,50; 187,00]	44,50 [25,00; 77,00]	0,182
Na ⁺ , ммоль/л	140,00 [135,00; 142,00]	142,00 [138,00; 146,00]	0,400
K ⁺ , ммоль/л	3,84 [3,530; 4,57]	4,10 [3,70; 4,50]	0,372
Креатинин, ммоль/л	191,00 [135,00; 383,00]	85,00 [66,00; 106,00]	$< 0,001^*$
СКФ (СКД-ЕП1), мл/мин/1,73 м ²	32,50 [17,80; 51,00]	92,00 [61,00; 109,00]	$< 0,001^*$
CD4, кл/мкл	135,00 [25,50; 300,00]	200,00 [43,00; 380,00]	0,169
СРБ сыворотки, мг/л	57,00 [6,00; 176,00]	15,00 [5,30; 48,00]	0,081
NT-proBNP плазмы крови, пг/мл	2481,00 [2050,60; 2860,00]	359,70 [206,67; 662,70]	$< 0,001^*$

Продолжение табл. 3

Показатели	Пациенты с тяжелой ХСН и NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл (n = 40)	Пациенты с ХСН и NT-proBNP < 1500 пг/мл (n = 120)	p
Цистатин С сыворотки крови, мкг/мл	1,86 [1,48; 3,91]	1,19 [0,81; 2,02]	0,007*
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	35,00 [14,00; 48,00]	64,50 [32,50; 107,00]	0,007*
СОЭ, мм/ч	50,0 [22,00; 65,00]	36,00 [18,00; 56,00]	0,100
Тромбоциты, тыс./мкл	110,00 [40,00; 170,00]	183,00 [107,00; 259,00]	0,003*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл	3,60 [1,80; 3,80]	3,20 [3,00; 3,60]	0,612
Гемоглобин, г/л	79,00 [58,00; 100,00]	100,00 [80,00; 113,00]	0,002*

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CD – кластер дифференциации антигенов; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; TIMP-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ-1; ST-2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; ПТВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GFR – glomerular filtration rate; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CD – cluster of antigen differentiation; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CRP – C-reactive protein; NT-proBNP – N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide; TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases-1; ST-2 – stimulating growth factor expressed by gene 2; PTV – prothrombin time; PTI – prothrombin index; APTT – activated partial thromboplastin time.

На рисунке 1 представлены взаимоотношения уровня каспазы-6 сыворотки крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от основных показателей отягощения течения ХСН – повышения концентрации NT-proBNP более 1500 пг/мл, снижения ФВЛЖ < 40 %, развития диастолической дисфункции и ГЛЖ. Показаны значимые преобладания уровня каспазы-6 в группах больных с NT-proBNP > 1500 пг/мл, с ФВЖ < 40 %, а также среди больных с ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Проанализированы схемы лечения пациентов в стационаре в зависимости от наличия ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл. Получено значимое различие в употреблении бета-блокаторов ($p = 0,040$) и блокаторов рецепторов альдостерона ($p = 0,001$) больными с тяжелой ХСН – эти больные чаще употребляли обе группы данных препаратов. По остальным группам лекарственных препаратов, включая препараты антиретровирусной терапии, значимых различий не выявлено.

Проведен корреляционный анализ между количественными признаками – концентрацией каспазы-6 в сыворотке крови и показателями, продемонстрировавшими изменения при сравнении больных с ХСН и тяжелой ХСН. В расчет брались данные ШОКС, ТШХ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, Е/А ЛЖ, ИОЛП, ИММЛЖ, концентрация мочевины, креатинина, цистатина С сыворотки крови, СКФ, рассчитанная по формуле СКД-EPI с помощью значений креатинина и цистатина С, уровень NT-proBNP плазмы крови, а также содержание в крови гемоглобина и эритроцитов. Выявлена заметная по шкале Чеддока корреляционная связь между концентрациями каспазы-6 в сыворотке крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией и концентрацией NT-proBNP плазмы крови ($r = 0,697$; $p < 0,005$), умеренная связь между уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,355$; $p < 0,005$); СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI по значению креатинина ($r = 0,394$; $p < 0,005$), а также отрицательная умеренная связь с ФВЛЖ % ($r = 0,367$). Таким образом, можно констатировать наличие взаимосвязи между показателями, характеризующими тяжесть ХСН и поражение органа-мишени – почки, с концентрацией каспазы-6 в сыворотке крови.

При оценке зависимости вероятности развития тяжелой ХСН с NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл от концентрации каспазы-6 в сыворотке крови больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН получена следующая ROC-кривая (рис. 2А).

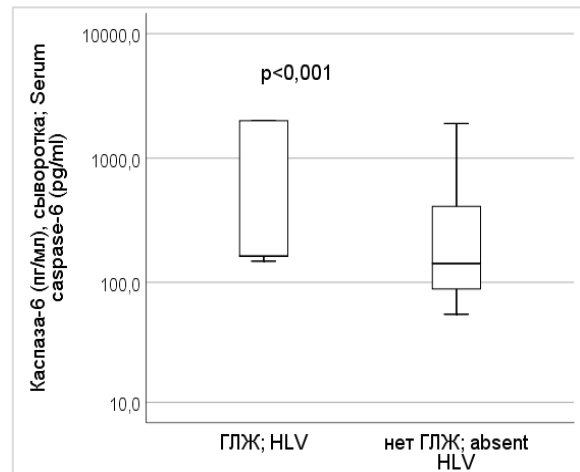
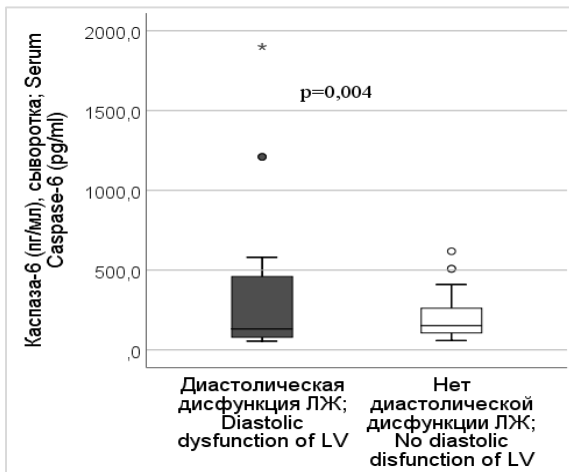
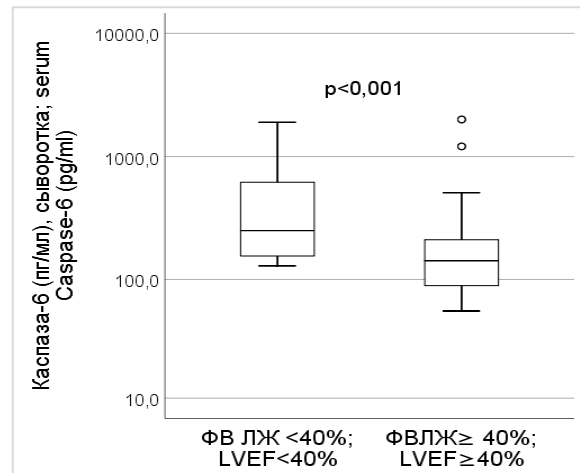
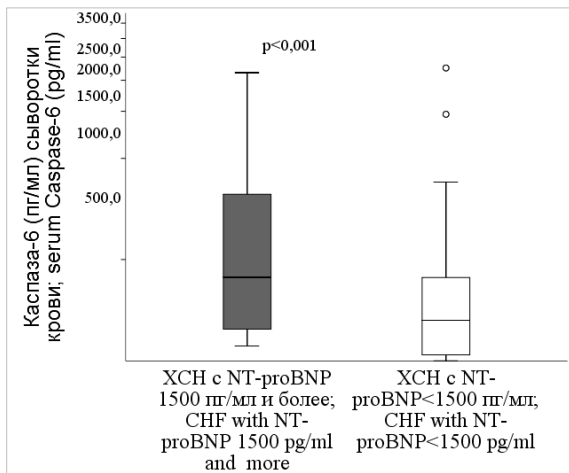
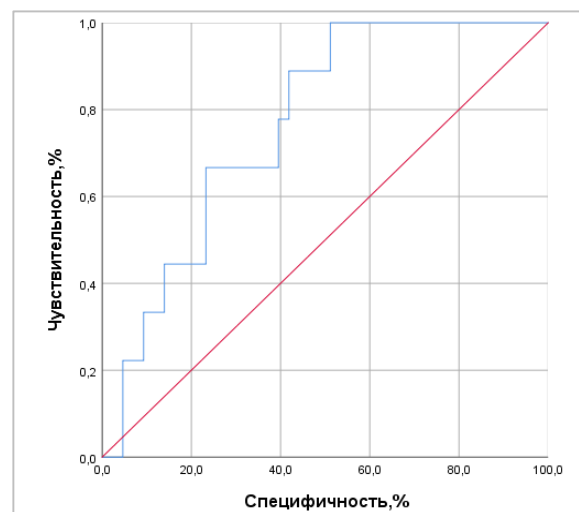
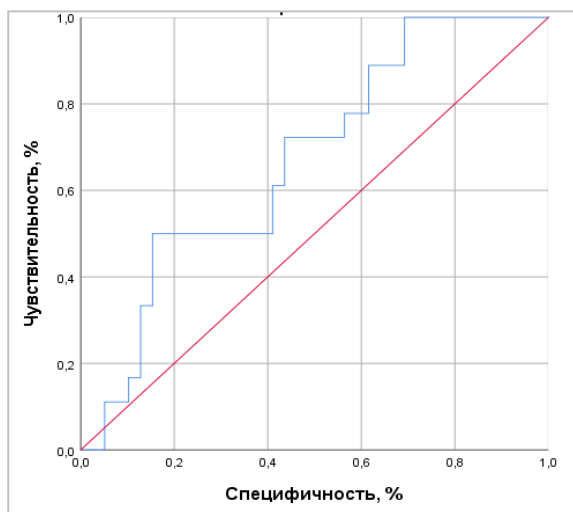


Рис. 1. Особенности взаимоотношений основных показателей, клинически характеризующих тяжесть ХСН: NT-proBNP > 1500 пг/мл; ФВЛЖ < 40 %; диастолической дисфункции левого желудочка и ГЛЖ – с концентрации каспазы-6 в сыворотке крови

Fig. 1. Features of the relationship of the main indicators clinically characterizing the severity of CHF: NT-proBNP > 1500 pg/ml, LVL < 40 %; diastolic dysfunction of the left ventricle and LVH – with the concentration of caspase-6 in blood serum



А

В

Рис. 2. А – кривая ROC-анализа зависимости уровня каспазы-6 сыворотки крови и тяжелой ХСН с NT-proBNP более 1500 пг/мл; В – кривая ROC-анализа зависимости уровня каспазы-6 сыворотки крови и ХСН с ФВЛЖ < 40 %

Fig. 2. А – curve of ROC analysis of the dependence of serum caspase-6 levels and severe CHF with NT-proBNP over 1500 pg/ml; В – is the curve of the ROC analysis of the dependence of the level of serum caspase-6 and CHF with LVL < 40 %

Данная ROC-кривая характеризуется значением AUC, равным $0,67 \pm 0,74$ (95 % ДИ 0,53–0,81). Концентрация каспазы-6 в точке cut-off составила 148,35 пг/мл, соответственно при содержании каспазы-6, равном 148,35 пг/мл и выше, отмечается высокий риск формирования тяжелой ХСН с NT-pro BNP ≥ 1500 пг/мл, а при содержании каспазы-6 менее 148,35 пг/мл риск развития тяжелой ХСН признается низким. Полученная модель статистически значима ($p = 0,039$). Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении содержания каспазы-6 в сыворотке крови составили 61,1 и 59,0 %, соответственно.

На фоне получения достоверных различий между группами по количеству больных с низкой фракцией выброса левого желудочка проведен ROC-анализ зависимости вероятности развития ХСН с низкой ФВ от концентрации каспазы-6 в сыворотке крови больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН (рис. 2В). Данная ROC-кривая характеризуется значением AUC, равным $0,765 \pm 0,072$ (95 % ДИ 0,62–0,91). Концентрация каспазы-6 в точке cut-off составила 151,95 пг/мл, поэтому при содержании каспазы-6, равном 151,95 пг/мл и выше, отмечается высокий риск формирования ХСН со сниженной ФВЛЖ менее 40 %, а при содержании каспазы-6 менее 151,95 пг/мл риск развития ХСН со сниженной ФВЛЖ считается низким. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели при выбранном cut-off содержания каспазы-6 в сыворотке крови, соответственно, составили 77,8 и 60,5 %.

Проведен анализ отношений шансов и рисков содержания каспазы-6 в сыворотке крови более 148,35 пг/мл и развития патологических состояний, утяжеляющих течение ХСН (табл. 4).

Таблица 4. Результаты анализа ОШ и ОР концентрации каспазы-6 сыворотки крови и признаков, с которыми получены значимые связи

Table 4. The results of the RR and RCh assays with the concentration of caspase 6 in the blood serum and other indicators

Признак	ОШ	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ	V Крамера	p
ФВЛЖ < 40 %	11,77	1,35–102,86	8,333	1,12–62,50	0,369	0,011*
ГЛЖ	1,31	1,03–1,67	1,42	1,13–2,29	0,368	0,024*
ИМТ < 18	18,91	3,70–95,53	8,260	2,11–32,25	0,555	< 0,001*
Клапанные пороки в анамнезе	2,32	1,02–8,23	1,380	1,73–4,83	0,394	0,003*
АД $\leq 90/60$ мм рт. ст.	5,96	1,44–24,66	3,937	1,23–12,65	0,351	0,013*

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); LVEF – left ventricular ejection fraction; LVH – left ventricular hypertrophy; BMI – body mass index; BP – blood pressure.

Таким образом, у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, при повышении уровня каспазы-6 в сыворотке крови более 148,35 пг/мл возрастают шансы развития ХСН со сниженной ФВЛЖ < 40 % в 11,77 раз, ГЛЖ – в 1,31 раз, кахексии с ИМТ < 18 – в 18,91 раз, формирования клапанных пороков сердца в 2,32 раза, а также возрастают шансы развития артериальной гипотензии в 5,96 раз. Связь между уровнем каспазы-6 в сыворотке крови более 148,35 пг/мл и ФВЛЖ < 40 % была средней ($V = 0,369$), с ГЛЖ – средней ($V = 0,368$), с ИМТ < 18 – относительно сильной ($V = 0,555$), с клапанными пороками – средней ($V = 0,394$), с артериальной гипотензией – средней ($V = 0,351$). Полученные данные позволяют считать каспазу-6 новым прогностическим фактором развития таких осложнений ХСН у ВИЧ-инфицированных, как развитие ХСН со сниженной ФВЛЖ < 40 %, кахексия, артериальная гипотензия, клапанные пороки сердца и ГЛЖ.

Обсуждение. Каспаза-6 является ключевым ферментом апоптоза. Прогрессирование многих заболеваний сердечной мышцы сопровождается интенсификацией апоптоза кардиомиоцитов. Активные формы кислорода могут запускать апоптоз кардиомиоцитов путем активации проапоптотических белков и каспаз митохондриально-зависимым путем. При ВИЧ-инфекции индуцируется апоптоз иммунных CD4-T-лимфоцитов [10]. Для поддержания латентности ВИЧ CD4-T-лимфоциты способствуют выделению цитокинов, таких как интерлейкин-2 и интерлейкин-10, активация которых происходит с участием каспазного цикла. Таким образом, каспазный каскад и каспаза-6, в частности, активно участвуют в патогенезе заболеваний сердечной мышцы и ВИЧ-инфекции. Описана роль апоптоза при заболеваниях проводящей системы и тахикардиях, особенно желудочковых [11]. Развитие ХСН связано с интенсификацией апоптоза кардиомиоцитов и клеток эндотелия коронарных сосудов [12]. Раскрыто несколько механизмов апоптоза кардиомиоцитов, включая окислительный стресс, воспаление и внутриклеточную перегрузку Ca^{2+} , которые вызывают высвобождение цитотоксических

белков, таких как цитохром С, для активации каспазного цикла последующего возникновения апоптотической гибели клеток. Возникновение апоптоза при ХСН приводит к постоянной потере части кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания [13]. Однако по литературным данным не удалось найти работы, описывающие особенности изменений каспазы-6 при ХСН и ВИЧ-инфекции одновременно. Единых клинических критериев определения апоптоза кардиомиоцитов и эндотелия также не существует, а гистологический критерий с использованием метода TUNEL для парафиновых срезов с расчетом апоптотического индекса практически невозможно провести у живого человека [14]. При этом тесная прямая связь апоптоза с активностью каспазы-6 и с ее концентрацией в сыворотке крови является доказанной [12].

Таким образом, по результатам исследования можно выделить клиническую и прогностическую роль каспазы-6 сыворотке крови у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ.

Клиническая значимость: выявлена зависимость между формированием тяжелой ХСН с повышением NT-proBNP ≥ 1500 пг/мл и содержанием каспазы-6 в сыворотке крови. Имеются значимые преобладания уровня каспазы-6 в группах больных с NT-proBNP > 1500 пг/мл, с ФВЖ < 40 %, а также среди больных с ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с больными, у которых уровень NT-proBNP был < 1500 пг/мл. Имеется заметная по шкале Чеддока корреляционная связь между концентрациями каспазы-6 в сыворотке крови больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией и концентрацией NT-proBNP плазмы крови ($r = 0,697$; $p < 0,005$), умеренная связь с уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,355$; $p < 0,005$); умеренная связь с СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ по значению креатинина ($r = 0,394$; $p < 0,005$), а также отрицательная умеренная связь с ФВЛЖ % ($r = -0,367$). Получены доказательства взаимосвязи между показателями, клинически характеризующими тяжесть ХСН (концентрация NT-proBNP, ФВЛЖ %, наличие ГЛЖ и диастолической дисфункции), а также показателями, характеризующими поражение органа-мишени – почки, с концентрацией непосредственного эффектора апоптоза – каспазы-6 в сыворотке крови.

Прогностическая значимость: при содержании каспазы-6 $\geq 148,35$ пг/мл отмечается высокий риск формирования тяжелой ХСН с NT-pro BNP ≥ 1500 пг/мл. Данный уровень каспазы-6 достоверно увеличивает шансы развития осложнений ХСН у ВИЧ-инфицированных – развития низкой ФВЛЖ (< 40 %) в 11,77 раз, развития ГЛЖ – в 1,31 раз, кахексии с ИМТ < 18 – в 18,91 раз, шансы формирования клапанных пороков сердца – в 2,32 раза, а также увеличивает шансы развития артериальной гипотензии в 5,96 раз.

Заключение. Увеличение концентрации сывороточной каспазы-6 сопряжено с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, что косвенно указывает на активизацию процессов апоптоза. Роль сывороточной каспазы-6 в формировании тяжелой хронической сердечной недостаточности складывается из ее клинической и прогностической значимости. Клиническая значимость определяется связью уровня каспазы-6 с показателями, характеризующими тяжесть хронической сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка %, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, повышение уровня NT-pro-BNP более 1500 пг/мл), а также с показателями, характеризующими поражение органа-мишени – почки. Прогностическая значимость определения сывороточной каспазы-6 заключается в достижении референтного уровня, равному $\geq 148,35$ пг/мл, при котором отмечается высокий риск формирования тяжелой хронической сердечной недостаточности с NT-pro BNP ≥ 1500 пг/мл. Повышенный уровень сывороточной каспазы-6 $\geq 148,35$ пг/мл значительно увеличивает шансы развития хронической сердечной недостаточности с низкой фракция выброса левого желудочка, кахексии, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипотензии и формирования клапанных пороков сердца.

Раскрытие информации. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The author declares that they have no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Благодравов М. Л. Индукция каспазного каскада как неспецифический ответ миокарда на повреждение // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 2. С. 128–131. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-282-289.
2. Sharma A. K., Dhingra S., Khaper N., Singal P. K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007. Vol. 293, no. 3. P. H1384–H1390.
3. Яровая Г. А., Нешкова Е. А., Мартынова Е. А., Блохина Т. Б. Роль протеолитических ферментов в контроле различных стадий апоптоза // Лабораторная медицина. 2011. № 11. С. 39–52.
4. Slee E. A., Adrain C., Martin S. J. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis // Journal of Biological Chemistry. 2001. Vol. 276, no. 1. P. 7320–7326. doi: 10.1074/jbc.M008363200.
5. Zheng M., Karki R., Vogel P., Kanneganti T. D. Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense // Cell. 2020. Vol. 181, no. 3. P. 674–687. e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040.
6. Ladha S., Qiu X., Casal L., Caron N. S., Ehrnhoefer D. E., Hayden M. R. Constitutive ablation of caspase-6 reduces the inflammatory response and behavioural changes caused by peripheral pro-inflammatory stimuli // Cell Death Discovery. 2018. Vol. 4. Article 40. doi: 10.1038/s41420-018-0043-8.
7. Fauvel H., Marchetti P., Chopin C., Formstecher P., Nevière R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2001. Vol. 280, no. 4. P. H1608–H1614. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1608.
8. Суханова Г. А., Акбашева О. Е. Апоптоз. Томск: Томский политехнический университет, 2006. 172 с.
9. Горячева О. Г., Козиолова Н. А. Факторы риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 1. P. 65–72. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4275.
10. Swaminathan S., Murray D. D., Kelleher A. D. miRNAs and HIV: unforeseen determinants of host-pathogen interaction // Immunological Reviews. 2013. Vol. 254, no. 1. P. 265–280. doi: 10.1111/imr.12077.
11. Nerheim P., Krishnan S. C., Olshansky B., Shivkumar K. Apoptosis in the genesis of cardiac rhythm disorders // Cardiology Clinics. 2001. Vol. 19, no. 1. P. 155–163. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70201-0.
12. Fu Y. C., Chi C. S., Yin S. C., Hwang B., Chiu Y. T., Hsu S. L. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat endothelial cells via down-regulation of Bcl-2 and activation of beta-adrenergic and caspase-2 pathways // Cardiovascular Research. 2004. Vol. 61, no. 1. P. 143–151. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.10.014.
13. Bhullar S., Shah A., Dhalla N. S. Role of cardiomyocytes apoptosis in heart failure // Biochemistry of Apoptosis and Autophagy / ed. L. A. Kirshenbaum. 2022. Vol. 18, Springer. P. 253–267. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-78799-8_14.
14. Владимирская Т. Э., Швед И. А. Характеристика апоптоза клеток коронарных артерий с атеросклеротическими повреждениями // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 9. С. 672–677. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-672-677.

References

1. Blagonravov M. L. Caspase cascade induction as a nonspecific myocardial response to injury. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011; 151(2): 128–131. doi:10.22363/2313-0245-2021-25-4-282-289. (In Russ.)
2. Sharma A. K., Dhingra S., Khaper N., Singal P. K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007; 293(3): H1384–H1390.
3. Yarovaya G. A., Neshkova E. A., Martynova E. A., Blokhina T. B. The role of proteolytic enzymes in the control of various stages of apoptosis. Laboratornaya meditsina = Laboratory Medicine. 2011; 11: 39–52. (In Russ.)
4. Slee E. A., Adrain C., Martin S. J. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 2001; 276(10): 7320–7326. doi:10.1074/jbc.M008363200.
5. Zheng M., Karki R., Vogel P., Kanneganti T. D. Caspase-6 is a key regulator of innate immunity, inflammasome activation, and host defense. Cell. 2020; 181(3): 674–687. e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.040.
6. Ladha S., Qiu X., Casal L., Caron N. S., Ehrnhoefer D. E., Hayden M. R. Constitutive ablation of caspase-6 reduces the inflammatory response and behavioral changes caused by peripheral pro-inflammatory stimuli. Cell Death Discovery. 2018; 4: 40. doi: 10.1038/s41420-018-0043-8.
7. Fauvel H., Marchetti P., Chopin C., Formstecher P., Nevière R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2001; 280(4): H1608–H1614. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1608.
8. Sukhanova G. A., Akbasheva O. E. Apoptoz = Apoptosis. Tomsk: 2005: 140 p. (In Russ.)
9. Goryacheva O. G., Koziołova N. A. Risk factors for the development of severe chronic heart failure in patients infected with the human immunodeficiency virus. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(1): 4275. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4275. (In Russ.)

10. Swaminathan S., Murray D. D., Kelleher A. D. miRNAs and HIV: unforeseen determinants of host-pathogen interaction. *Immunological Reviews*. 2013; 254(1): 265–280. doi: 10.1111/imr.12077.
11. Nerheim P., Krishnan S. C., Olshansky B., Shivkumar K. Apoptosis in the genesis of cardiac rhythm disorders. *Cardiology Clinics*. 2001; 19(1): 155–163. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70201-0.
12. Fu Y. C., Chi C. S., Yin S. C., Hwang B., Chiu Y. T., Hsu S. L. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat endothelial cells via down-regulation of Bcl-2 and activation of beta-adrenergic and caspase-2 pathways. *Cardiovascular Research*. 2004; 61(1): 143–151. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.10.014.
13. Bhullar S., Shah A., Dhalla N. S. Role of cardiomyocytes apoptosis in heart failure *Biochemistry of Apoptosis and Autophagy*. 2022; 18: 253–267. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-78799-8_14.
14. Vladimirskaia T. E., Shved I. A. Characterization of apoptosis of coronary artery cells with atherosclerotic lesions. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2016; 94(9): 672–677. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-672-677. (In Russ.).

Информация об авторе

О. Г. Горячева, доцент кафедры поликлинической терапии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.

Information about the author

O. G. Goryacheva, Associate Professor of the Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 28.04.2023; одобрена после рецензирования 22.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 28.04.2023; approved after reviewing 22.02.2024; accepted for publication 29.02.2024.