

# Влияние антиретровирусной терапии на электрическую систолу желудочков сердца у больных с ВИЧ-инфекцией

Э.Р. Рахмонов, Н.М. Хурсанов, К.Р. Воронцовая, Р.А. Турсунов

Кафедра внутренних болезней №2; инфекционных болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Представлены результаты исследования электрокардиографических параметров реполяризации сердца у 95 больных с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии. Корректированный интервал Q-T и его дисперсию изучали с помощью формулы Базетта. Установлено, что антиретровирусные препараты улучшают процессы электрической систолы желудочков сердца, что подтверждается укорочением длительности и дисперсии интервала Q-T. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что проведённая терапия снижает риск развития внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** длительность и дисперсия интервала Q-T, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, реполяризация сердца

**Актуальность.** Более четверти века эпидемия ВИЧ-инфекции распространяется по всему миру, нанося значительный социально-демографический, политический и экономический ущерб не только национальным бюджетам здравоохранения, но и в целом экономике многих стран [1]. За последние три десятилетия ВИЧ-инфекция унесла более 36 миллионов человеческих жизней [2-4]. В странах СНГ, в том числе в Республике Таджикистан, начался давно предсказуемый взрыв эпидемии, и количество инфицированных ВИЧ здесь растёт быстрее, чем где-либо ещё в мире. В настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан находится в концентрированной стадии. Состояние проблемы ВИЧ-инфекции в стране вызывает серьёзную обеспокоенность в связи с нарастанием интенсивности эпидемического процесса. Согласно данным 2014 года, за весь период эпидемии ВИЧ-инфекции в республике было зарегистрировано 6558 ВИЧ-инфицированных граждан республики: 4587 мужчин и 1971 женщина [5].

Изменения, происходящие в сердечной мышце при инфекционных заболеваниях, были впервые описаны ещё в 1806 г. французским патологоанатомом Корвизаром [6]. Кардиальные патологии, встречающиеся у больных ВИЧ-инфекцией, до настоящего времени остаются проблемой, вызывающей огромное количество вопросов и разногласий среди практикующих врачей и исследователей [7]. Успехи антиретровирусной терапии (АРТ) с использованием современных препаратов позволили сократить смертность от ВИЧ-инфекции в ряде стран на различных континентах. Но существенно повысился

риск сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных [8].

С наличием ВИЧ-инфекции ассоциируется удлинение интервала Q-T и развитие желудочковых аритмий (чаще torsades de pointes). В исследовании C. Nordin et al. [9] было продемонстрировано, что риск удлинения интервала Q-T у пациентов с ВИЧ-инфекцией составляет 16%. В связи с этим, важное значение придаётся влиянию лекарственных препаратов на процессы реполяризации у данной категории больных [10,11]. Между тем, исследования, посвящённые изучению действия АРТ на сердечно-сосудистую систему, в том числе на длительность и дисперсию интервала Q-T, малочисленны и во многом противоречивы. В условиях Республики Таджикистан подобные исследования не проводились.

**Цель исследования:** изучить влияние антиретровирусной терапии на длительность и дисперсию интервала Q-T у больных с ВИЧ-инфекцией.

**Материал и методы.** Обследовано 98 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на стационарном лечении в городской клинической инфекционной больнице г.Душанбе. Пациенты были распределены на 2 группы. Трое больных изначально включённых в исследование, выбыли в связи с летальным исходом.

В основную группу входили 60 больных с ВИЧ-инфекцией, получавших АРТ. Возраст пациентов колебался от 24 до 52 лет (в среднем –  $37,6 \pm 6,7$  года). Мужчин было 49 (81,6%; средний возраст –  $38,4 \pm 6,2$  года) и женщин – 11 (18,4%; средний возраст –  $34,1 \pm 7,8$ ).


**ТАБЛИЦА 1. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ДИСПЕРСИЯ ИНТЕРВАЛА Q-T У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДО ПРОВЕДЕНИЯ АРТ**

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=60)	P
ЧСС	73,2±0,9	82,9±0,5	0,000
Q-T	376,9±2,5	497,3±4,2	0,000
Q-Tc	416,1±3,8	585,2±6,5	0,000
Q-Tcmax	422,5±3,6	592,7±6,4	0,000
Q-Tcmin	380,6±3,7	519,4±6,3	0,000
dQ-Tc	41,9±0,7	73,3±0,6	0,000

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Группа сравнения состояла из 35 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые по тем или иным причинам не получили АРТ. Средний возраст обследованных составил 38,4±5,8 года. Среди них: мужчин – 23 (65,7%), женщин – 12 (34,3%).

Критерии включения больных в исследование: диагноз – ВИЧ-инфекция, подтверждённый экспресс-тестом, иммуноферментным анализом и иммуно-блотингом; возраст пациентов до 55 лет; согласие пациентов проходить плановые обследования; отказ от приёма наркотических препаратов в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования: гипертоническая болезнь II-III стадии, ишемическая болезнь сердца, аритмии, пороки сердца, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (по РОССН, 2002), выраженная почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет.

В контрольную группу входили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с ВИЧ-инфицированными пациентами.

Больным основной группы в стационаре назначали АРТ по национальному протоколу ВИЧ/СПИД РТ: зидовудин/ламивудин, эфаверенц в общепринятых дозах.

У всех обследованных ЭКГ оценивалась от начала и после 3 месяцев исследования. Для оценки длительности и дисперсии интервала Q-T ЭКГ регистрировалась одновременно в 12 стандартных отведениях при скорости записи 50 мм/с. В каждом возможном отведении (но не менее 9) интервал Q-T и предшествующий ему интервал R-R измерялись в трёх последовательных циклах с расчётом средних значений. Продолжительность интервала Q-T определялась временем от начала комплекса QRS до конца зубца Т при пресечении им изоэлектрической линии Т-Р. Коррекция интервала Q-T (Q-Tc) с учётом ЧСС проводилась при помощи формулы Н.С. Базетта:  $Q-Tc = Q-T / \sqrt{R-R}$ . Неблагоприятным признаком считали эпизоды удлинения Q-Tc более 450 мс [12].

Корригированная дисперсия интервала Q-T (dQ-Tc) определялась путём вычитания из наибольшего Q-Tc наименьшего, в миллисекундах.

Статистическая обработка данных осуществлялась программой «Statistica 6» с применением стандартных методов вычисления средних величин и стандартных отклонений ( $M \pm m$ ). Достоверность данных для зависимых выборок определялась по T-критерию Вилкоксона и независимых – по U-критерию Манна-Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** При обследовании больных ВИЧ-инфекцией выявлено, что у большинства из них продолжительность заболевания от момента предполагаемого заражения (со слов пациентов) составила от 5 до 20 лет: в основной группе – в среднем 8,5±6,6 года, в группе сравнения – 9,3±7,4.

В момент исследования все пациенты находились на III и IV стадиях ВИЧ-инфекции: 74,7% – на IV стадии и 25,3% – на III.

Основным путём передачи заболевания у обследованных больных являлся инъекционный. Он встречался у 55 (57,9%) пациентов. Половой путь передачи ВИЧ-инфекции был выявлен в 33,7% случаев (32 больных). У 8 (8,4%) ВИЧ-инфицированных источник заражения установить не удалось.

Общее состояние у большинства пациентов было средней тяжести. ВИЧ-инфекция сопровождалась различными сопутствующими заболеваниями, с поражениями органов и систем. Больные предъявляли жалобы, в основном, на слабость, утомляемость, повышение температуры, диарею, похудание. До начала терапии у больных наблюдалась глубокая иммуносупрессия. Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составляло в среднем 108,8±4,9 кл/мм<sup>3</sup>.

Исходно у больных с ВИЧ-инфекцией также было выявлено значительное ухудшение и со стороны процессов реполяризации сердца, по сравнению с контрольной группой. Это подтверждалось показателями электрической систолы сердца (табл.1).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ  
У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ АРТ

Показатель	Основная группа (n=60)		P	Группа сравнения (n=35)		P
	До лечения	После лечения		Исходно	Через 3 месяца исследования	
ЧСС	82,9±0,5	79,0±0,6	0,000	80,4±0,6	82,7±0,5	0,000
Q-T	497,3±4,2	476,2±3,2	0,000	499,8±4,3	504,1±4,2	0,000
Q-Tc	585,2±6,5	546,9±5,4	0,000	578,6±5,5	591,8±5,4	0,000
Q-Tcmax	592,7±6,4	554,4±5,3	0,000	586,2±5,3	596,9±5,3	0,000
Q-Tcmin	519,4±6,3	487,4±5,2	0,000	512,2±5,2	522,1±5,2	0,000
dQ-Tc	73,3±0,6	67,0±0,5	0,000	73,9±0,8	74,9±0,7	0,000

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей в основной и группе сравнения (по T-критерию Вилкоксона)

При сравнении величин скорректированного интервала Q-T (Q-Tc) и его дисперсии (dQ-Tc) наблюдалось превышение данных показателей у пациентов основной группы: Q-Tc – на 16,6% (585,2±6,5 против 416,1±3,8 мс) и dQ-Tc – на 74,9% (73,3±0,6 против 41,9±0,7 мс).

После трёхмесячного курса лечения антиретровирусными препаратами в основной группе отмечалось значительное улучшение общего самочувствия пациентов. Больные меньше предъявляли жалоб на: слабость, отсутствие аппетита, похудание. Отмечался прирост CD4+ лимфоцитов, в среднем, на 25 кл/мм<sup>3</sup>. Положительный клинический эффект сопровождался улучшением функциональных параметров сердца. Наблюдалось уменьшение скорректированного интервала Q-T на 6,5% (от 585,2±6,5 до 546,9±5,4 мс) и его дисперсии на 8,6% (от 73,3±0,6 до 67,0±0,5 мс).

В группе сравнения, в отличие от больных, получивших АРТ на фоне отсутствия существенной динамики со стороны общего состояния, отмечено снижение количества CD4+ лимфоцитов, в среднем, на 13 кл/мм<sup>3</sup>. Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны функциональных показателей сердца. Так длительность скорректированного интервала Q-T увеличилась на 2,8% (до лечения – 578,6±5,5 мс, после – 591,8±5,4 мс) и dQ-Tc также имела тенденцию к удлинению (от 73,9±0,8 до 74,9±0,7 мс) (табл. 2).

В настоящее время имеется недостаточно исследований, изучавших воздействие антиретровирусных препаратов на показатели длительности и дисперсии интервала Q-T, во многом они противоречивы. По результатам нескольких работ, АРТ приводит к удлинению скорректированного интервала Q-T. К такому риску увеличения Q-Tc, в основном, приводят препараты, относящиеся к группе ингибиторов протеаз [13,14]. Но имеются литературные источники, которые склоняются к другим результатам по поводу антиретровирусных препаратов у пациентов

с ВИЧ-инфекцией. Так, авторы связывали удлинение показателя Q-Tc с наличием сопутствующих заболеваний [15,16].

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении степени электрической неоднородности миокарда у пациентов, не получавших терапию по вышеуказанной схеме.

Таким образом, антиретровирусные препараты у больных с ВИЧ-инфекцией способствуют улучшению показателей длительности и дисперсии интервала Q-T, тем самым снижают риск возникновения желудочковых тахикардий и развитие внезапной сердечной смерти.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция – проблема человечества //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб. 2009. – Т. 1, № 1. – С.5-9.
2. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В.Покровский // – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 192с.
3. Подходы к определению оценочного числа ВИЧ-инфицированных больных в популяции / В.В.Розенталь, Н.А.Беляков, В.В.Рассохин, П.А.Дубикайтис // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т.3. – № 3. – С.7-12.
4. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции / К.Хоффман, Ю.К.Рокштро. – М.: Р.Валент. – 2010. – 648с.
5. Турсунов Р.А. Современное эпидемиологическое состояние проблемы ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан / Р.А.Турсунов // Вестник Авиценны (Паёми Сино). – 2014. – № 2 (59). – С.110-116.
6. Corvisart J.N. An essay on the organic diseases and lesions of the heart and great vessels / J. Corvisart // - Boston: Bradford and the Read. - 1812. - P.299-303.



7. Руженцова Т.А. Перспективы изучения пораженного сердца при инфекционных заболеваниях / Т.А.Руженцова, А.В.Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. – 2014. – № 2. – С.80-87.
8. Беляков Н.А. ВИЧ-медицина / Н.А.Беляков, А.Г.Рахманова // – СПб. – 2011. – С.116-126.
9. Nordin C. Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients / C.Nordin, A.Kohli, S.Beca // - J. Electrocardiol. – 2006. – Vol. 39. – P.199-205.
10. Fisher S.D. Cardiovascular Abnormalities in HIV-infected Individuals / S.D.Fisher, S.E.Lipshultz / – Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier. – 2005. – Vol. 2. – P.1719-1730.
11. Neumann T. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part I: Differences due to the acquisition of HIV-infection / T.Neumann, T.Woiwod, A.Neumann // – Eur J Med Res. – 2003. – Vol. 8. – P.229-235.
12. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М.Макаров // – М.: Медпрактика. – М. – 2008. – 456с.
13. Del Rosario M.E. Drug-induced Q-T prolongation and sudden death / M.E. Del Rosario, R.Weachter, G.C.Flaker // Mo Med. – 2010. – № 107. – P.53-58.
14. Ly T. Prolonged Q-T interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy / T. Ly, M.E. Ruiz // Clin Infect Dis. – 2007. – № 44. – P. 67-68.
15. Methadone-induced torsade de pointes after stopping lopinavir-ritonavir / B. Luthi[et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 2007. - № 26. - P. 367-369.
16. Frequency of electrocardiogram testing among HIV-infected patients at risk for medication-induced Q-Tc prolongation / N. Patel [et al.] // HIV Medicine. – 2013. – № 14. – P. 463-471.
17. Importance of hepatitis C coinfection in the development of Q-T prolongation in HIV-infected patients / C. Nordin [et al.] // J Electrocardiol. – 2006. – V. 39, № 2. – P. 199-205.

## Summary

# Influence of antiretroviral therapy on the electrical ventricular systole in patients with HIV infection

**E.R. Rakhmonov, N.M. Khursanov, K.R. Voronetskaya, R.A. Tursunov**

*Chair of internal diseases №2; Chair of Infectious Diseases, Avicenna TSMU*

The results of electrocardiographic parameters of cardiac repolarization in 95 HIV-infected patients on base of antiretroviral therapy are presented. Corrected QT interval and its dispersion were studied using Bazett formula. The antiretroviral drugs improve the processes of electrical ventricular systole, which is confirmed by shortening of duration and dispersion of QT interval. This fact indicates that proposed therapy reduces the risk of sudden cardiac death.

**Key words:** the duration and dispersion of the interval QT, HIV infection, antiretroviral therapy, cardiac repolarization

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Хурсанов Наджмиддин Маматович** – заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ТГМУ; Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул.Абая, 3  
E-mail: 9@tajmedun.tj