

Ишемическая болезнь сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов

Мария Андреевна Аржакова^{1*}, Татьяна Андреевна Шеховцова¹,
Дмитрий Викторович Дупляков^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, 171

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер
Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

В настоящее время появились способы медикаментозного воздействия на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которые позволяют подавлять активную репликацию вируса в организме больного. Началась эра антиретровирусной терапии (АРТ), которая позволила ВИЧ-инфицированным людям жить намного дольше, чем раньше, что закономерно привело к росту у них сердечно-сосудистых заболеваний, которые возникают в более раннем возрасте и протекают тяжелее, нежели у людей без ВИЧ. Причиной более высокой заболеваемости ВИЧ-инфицированных пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является тот факт, что у данной категории больных наряду с традиционными факторами риска существуют и специфические, нетрадиционные факторы, вызывающие повреждение сосудистой стенки. К этим нетрадиционным факторам риска относят: пагубное воздействие на эндотелий самого ВИЧ, дисбаланс медиаторов воспаления, патологическая иммунная активация, снижение числа CD4 клеток, изменение числа и функции тромбоцитов. Остается дискуссионным вопрос о влиянии АРТ на возникновение атеросклеротического поражения сосудов. Одним из наиболее частых и наиболее тяжелых ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов является развитие острого коронарного синдрома (ОКС). Наиболее высок риск инфаркта миокарда у лиц с вирусной нагрузкой рибонуклеиновой кислотой (РНК) ВИЧ-1 ≥ 500 копий/мл и количеством клеток CD4 < 200 клеток/мл. Наиболее часто встречаемой формой ОКС у пациентов с ВИЧ является ОКС с подъемом сегмента ST. Лечение ОКС у ВИЧ-инфицированных сопряжено с рядом трудностей: высокой частотой тромбозов стента, частой встречаемостью тромбоцитопении, лекарственным взаимодействием с препаратами АРТ. Высокий риск развития ССЗ у пациентов с ВИЧ обуславливает необходимость внедрения активных мер первичной и вторичной профилактики с учетом специфического взаимодействия всех принимаемых больным лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Аржакова М.А., Шеховцова Т.А., Дупляков Д.В. Ишемическая болезнь сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):900-905. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-900-905

Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients

Maria A. Arzhakova^{1*}, Tatyana A. Shekhovtsova¹, Dmitry V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara State Medical University. Artsybushevskaya ul. 171, Samara, 443001 Russia

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

Currently, there are methods of drug exposure to the infection caused by the human immunodeficiency viruses (HIV), that allow to suppress the active replication of the virus in the patient's body. The era of antiretroviral therapy, which has allowed HIV-infected people to live longer, has begun. This led to an increase in their cardiovascular diseases, which occur at an earlier age and are more severe than in people without HIV. Specific or "non-traditional" risk factors damaging vascular wall occur in HIV patients along with traditional risk factors. These factors include: the negative impact of HIV on endothelium, an imbalance of inflammatory mediators, pathological immune activation, a decrease in the level of CD4 cells, a change in the number and function of platelets. The question of the effect of antiretroviral therapy on the occurrence of atherosclerotic vascular lesions remains debatable. Acute coronary syndrome (ACS) is one of the most frequent and most severe cardiovascular events in HIV-infected patients. The risk of myocardial infarction is highest in patients with a viral load of HIV-1 ribonucleic acid (RNA) ≥ 500 copies/ml and a CD4 cell count of < 200 /ml. The most common form of ACS in HIV patients is ACS with ST segment elevation. Treatment of ACS in HIV patients has some difficulties: a high frequency of stent thrombosis, the frequent occurrence of thrombocytopenia, drug interactions with antiretroviral therapy. The high risk of developing cardiovascular diseases in HIV patients necessitates the introduction of active measures of primary and secondary prevention, taking into account the specific interaction of all drugs taken by the patient.

Keywords: HIV infection, myocardial infarction, acute coronary syndrome.

For citation: Arzhakova M.A., Shekhovtsova T.A., Duplyakov D.V. Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):900-905. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-900-905

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): arzhakovamaria@gmail.com

Введение

Синдром приобретенного иммунодефицита человека и вызывающий его вирус были описаны в 1981 г.

С тех пор это заболевание широко распространилось по всему миру. Ежегодно число больных ВИЧ-инфекцией увеличивается. По данным Всемирной Организации Здравоохранения численность заболевших на сегодняшний день составляет 36,9 млн человек. В странах Центральной и Южной Африки до 15-20% взрослого населения заражено ВИЧ [1], а заболевае-

Received/Поступила: 19.07.2019

Accepted/Принята в печать: 25.07.2019

мость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 2017 г. составила 71,1 на 100000 населения [2].

ВИЧ-инфекция представляет собой противостояние активного повреждающего действия возбудителя и ответного противодействия защитных реакций организма. В результате малоустойчивый во внешней среде вирус использует организм хозяина для своего многолетнего выживания и биологического существования как вида.

В настоящее время появились способы медикаментозного воздействия на ВИЧ, которые позволяют подавлять активную репликацию вируса в организме больного. Началась эра антиретровирусной терапии (АРТ), которая радикально изменила шансы в борьбе за жизнь пациента. АРТ позволила ВИЧ-инфицированным людям жить намного дольше, чем раньше, что закономерно привело к росту у них сердечно-сосудистых заболеваний, которые возникают в более раннем возрасте и протекают тяжелее, нежели у людей без ВИЧ [3,4]. Показано, что до 28% пациентов после установления диагноза ВИЧ страдают от сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. – застойной сердечной недостаточности. Сердечно-сосудистая патология на конечных этапах ВИЧ-инфекции является маркером неблагоприятного исхода [5].

Особенности патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается более высокая распространенность сахарного диабета (11,5 против 6,6% у пациентов без ВИЧ), артериальной гипертензии (21,2% против 15,9%) и гиперлипидемии (23,3% против 17,6%) по сравнению с неинфицированными пациентами [6]. Нарушение функции почек, проявляющееся аномальной скоростью клубочковой фильтрации цистатина С, также показывает устойчивую связь с повышенными сердечно-сосудистыми событиями и смертностью [6].

Причиной более высокой заболеваемости ВИЧ-инфицированных пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является тот факт, что у данной категории больных наряду с традиционными факторами риска (курение, гиподинамия, гиперхолестеринемия и другие), существуют и специфические, нетрадиционные факторы, вызывающие повреждение сосудистой стенки.

В первую очередь повреждение стенки сосудов вызывает сам вирус. Протеин ВИЧ gp120 вызывает повышение концентрации эндотелина-1, интерлейкина-6, а также молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, которые способствуют развитию воспаления в стенке сосудов [7].

Существенное влияние на развитие атеросклероза оказывает регуляторный белок вируса иммунодефи-

цита человека – транс-активатор транскрипции (Tat), который активирует обратную транскрипцию геномной рибонуклеиновой кислоты РНК ВИЧ, синтез вирусных матричных РНК (мРНК). Он необходим для репликации вируса почти во всех культурах клеток, регулирует выход вирионов из пораженных клеток. Имеются данные о том, что этот белок способствует экспрессии большого количества молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), а также селектина Е. С помощью этих молекул происходит взаимодействие лейкоцитов и эндотелия сосудов. Увеличение их концентрации способствует развитию воспалительного процесса в стенке сосудов, тем самым повышая риск развития атеросклероза и ССЗ [8]. Помимо этого, белок Tat способен индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток.

Как показали исследования у трансгенных мышей, белок Nef, синтезирующийся в пораженных Т-лимфоцитах, экспрессирующих этот белок, способствует развитию целого спектра заболеваний, напоминающих ВИЧ-инфекцию, а также приводит к спазму коронарных артерий и легочной гипертензии [9].

Кроме того, имеются многочисленные данные о связи низкого числа CD4⁺-лимфоцитов с повышенным риском развития ССЗ. Показано, что у пациентов с уровнем CD4⁺ клеток менее 500/мкл риск развития ССЗ увеличивается на 28% (вне зависимости от применения высокоактивной АРТ) [10].

Также при ВИЧ-инфекции имеет место дисбаланс медиаторов воспаления. Известно, что повышенные уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли и Д-димера предрасполагают к развитию сердечно-сосудистой патологии в общей популяции. Однако связь между уровнями интерлейкина-6 и Д-димера у ВИЧ-положительных пациентов со смертностью по любой причине оказалась намного сильнее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [11]. Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у таких пациентов повышен более, чем в 4 раза [12].

Недавние исследования показывают, что моноциты являются основным источником медиаторов воспаления, которые в свою очередь способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Например, уровни растворимого CD14 в плазме связаны с более быстрым прогрессированием атеросклероза сонных артерий, в то время как растворимый CD163 (другой маркер активации моноцитов и макрофагов) связан с воспалением, локализованным в стенке коронарных артерий [13].

Кроме того, результаты исследования FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection – перераспределение жиров и метаболические изменения при ВИЧ-инфекции) показали повышение уровня фибриногена в сыворотке в сравнении с таковым у ВИЧ-отрицательных пациентов, что также было сопря-

жено с более высоким риском развития атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов [14].

В целом механизм, лежащий в основе патологической иммунной активации, остается недостаточно изученным. Вероятно, в процессе развития цитокинового дисбаланса замешана микрофлора кишечника, точнее, ее транслокация. Вследствие ВИЧ-индуцированного истощения Т-клеток CD4+ лимфоидной ткани кишечника страдает барьерная функция лимфоузлов, что вызывает инвазию флоры и борьбу иммунной системы с этим процессом [15]. Даже после начала АРТ транслокация не прекращается полностью и зависит от активации Т-клеток [7].

У многих ВИЧ-инфицированных пациентов развиваются сочетанные инфекции, что также способствует патологической иммунной активации [16]. Так, сочетанная инфекция, вызванная цитомегаловирусом, широко распространенная в условиях ВИЧ-инфекции, активизирует специфичные ответы со стороны Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов [7].

В патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) у ВИЧ-инфицированных нельзя не отметить еще один существенный факт – изменение функционального состояния и числа тромбоцитов. Вследствие воспалительного процесса в стенке сосудов повышается адгезия и агрегация тромбоцитов, что способствует развитию тромбоза коронарных артерий. Также при ВИЧ-инфекции возможна и обратная ситуация, когда количество тромбоцитов прогрессивно снижается, что в значительной мере может влиять на тактику ведения пациента в случае развития острого коронарного синдрома. Тромбоцитопения при ВИЧ может быть ассоциирована как с прямым поражением мегакариоцитов вирусом, так и с влиянием АРТ.

Атеросклероз у ВИЧ-инфицированных, влияние антиретровирусной терапии

У пациентов с ВИЧ чаще, чем у других пациентов выявляют субклинический атеросклероз. Метаанализ 13 наблюдательных исследований говорит о тенденции к увеличению толщины комплекса интима-медиа у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с пациентами без ВИЧ. Интересно, что увеличение толщины комплекса интима-медиа наблюдают даже у ВИЧ-положительных детей, получающих АРТ, что свидетельствует в пользу более раннего развития атеросклеротического процесса у данной категории лиц по сравнению с остальной частью популяции [12].

Помимо непосредственного вирусного повреждения, иммунопатологических процессов и дисбаланса медиаторов воспаления в качестве дополнительного фактора риска ССЗ у данной категории пациентов рассматривают лекарственные препараты, используемые для АРТ.

Долгое время существовало мнение, что препараты АРТ могут усугублять дислипидемию и инсулинорезистентность, а это также может провоцировать более раннее развитие атеросклероза. В 2012 и 2013 гг. журналы AIDS и European Heart Journal опубликовали результаты исследований, в которых было доказано отсутствие связи АРТ и атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов [17,18]. Американские исследователи утверждают, что АРТ может негативно влиять на липидный спектр, однако благодаря угнетению активности ВИЧ происходит подавление активности воспалительного процесса в сосудистой стенке. Таким образом, негативное влияние на липидный спектр может быть компенсировано [10]. Ввиду плюрализма мнений этот вопрос все еще требует дальнейшего изучения.

Проявления дислипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов имеют сложную картину. Отмечается снижение общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина В в сочетании с повышением уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в крови. Кроме того, существует прямая корреляция между гипертриглицеридемией и ишемией. Морфология атеросклеротических бляшек также имеет свои особенности. Виртуальный гистологический внутрисосудистый ультразвуковой анализ показал высокую распространенность нестабильных бляшек, богатых некротической тканью. Эти бляшки, в отличие от стабильных, имеют тенденцию быть менее кальцифицированными, содержат больше некротической ткани и имеют более толстую волокнистую крышку [6,19].

Кроме вышеперечисленных факторов риска также обсуждают влияние наркотической зависимости, что в целом ухудшает прогноз [7]. По всей видимости, совокупность всех выше названных факторов обуславливают раннее развитие атеросклероза и ИБС у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Острый коронарный синдром на фоне ВИЧ-инфекции

Острый коронарный синдром (ОКС) – одна из частых причин госпитализации пациентов с ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных пациентов ИМ возникает в 2 раза чаще и на 10 лет раньше по сравнению с лицами без ВИЧ [20,21], хотя это подтверждается не всеми исследователями [22].

Усредненный портрет пациента с ВИЧ и ОКС: мужчина в возрасте около 50 лет, курильщик с низким уровнем липопротеидов высокой плотности в крови, а вот сахарный диабет у таких пациентов встречается реже, что объясняется более молодым возрастом ВИЧ-инфицированных пациентов [23].

Наиболее высок риск ИМ у пациентов с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1 не менее 500 копий/мл и коли-

чеством клеток CD4 менее 200 клеток/мл. Однако даже если вирусная нагрузка меньше указанного уровня, а число CD4 клеток выше, риск развития ИМ все равно существенно выше по сравнению с пациентами без ВИЧ [10,23,24].

Наиболее часто встречаемой формой ОКС у пациентов с ВИЧ является ОКС с подъемом сегмента ST. Часто отмечается безболевого течения ИМ, однако связь между развитием безболевой ишемии миокарда с приемом АРТ или другими специфическими факторами доказать не удалось [25].

В лечении острой коронарной патологии у данной категории пациентов также есть свои особенности и трудности. Например, антитромбоцитарная терапия чаще приводит к развитию серьезных и катастрофических кровотечений у пациентов с прогрессирующим течением ВИЧ и оппортунистическими инфекциями. Эти пациенты часто имеют коагулопатии и тромбоцитопению, а также цереброваскулярные и желудочно-кишечные патологии, которые этому способствуют [26].

Чрескожное коронарное вмешательство у ВИЧ-инфицированных пациентов ассоциировано с высокой частотой нефатального повторного инфаркта, рестеноза и тромбоза стента, а также госпитальной летальности [26,27]. Высокая частота рестенозов связана с хроническим воспалительным процессом в сосудистой стенке и высокой концентрацией С-реактивного белка у пациентов с ВИЧ [28]. Хотя в целом чрескожное коронарное вмешательство, а также аорто-коронарное шунтирование являются безопасными и эффективными методами реваскуляризации, они сопряжены с риском более высокой частоты повторной реваскуляризации в долгосрочной перспективе [25].

При выборе гиполипидемической терапии крайне важно учитывать взаимодействия между лекарственными средствами [29]. Все ингибиторы протеаз и делавирдин ингибируют CYP3A4, невирапин и эфавиренз приводят к индукции фермента. Следовательно, препаратами выбора для снижения уровня липопротеидов низкой плотности у пациентов, получающих АРТ, являются правастатин, питавастатин, а также флувастатин, поскольку их метаболизм не зависит от ферментной системы CYP450. В 2017 г. опубликованы результаты исследования INTREPID, в ходе которого были получены данные о том, что применение питавастатина по 4 мг 1 р/сут в сравнении с приемом правастатина по 40 мг 1 р/сут статистически значимо приводит к более выраженному снижению концентрации атерогенных липидов в отсутствие статистически значимых изменений показателей метаболизма глюкозы и резистентности к инсулину. По мнению авторов данного исследования, для полной оценки риска развития осложнений, обусловленных атеросклерозом у

ВИЧ-инфицированных пациентов, требуются дополнительные исследования. В настоящее время продолжается исследование REPRIEVE, цель которого состоит в оценке эффективности приема питавастатина по 4 мг по сравнению с терапевтическим изменением образа жизни в течение 6 лет с целью первичной профилактики осложнений ССЗ, а также для оценки влияния исследуемых вмешательств на концентрацию в крови специфических для ВИЧ-инфекции маркеров активации иммунной системы, воспаления и изменения сосудов [30].

Концентрация розувастатина, по-видимому, увеличивается при сочетании с некоторыми ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, поэтому 10 мг розувастатина следует считать максимальной безопасной дозировкой. Аналогичным образом в более низких дозировках следует использовать и аторвастатин, а симвастатин использовать не рекомендуется из-за высокого риска развития рабдомиолиза [29].

Также стоит учитывать риск лекарственного взаимодействия препаратов АРТ с антитромбоцитарной терапией. Исследования швейцарских ученых показали, что прасугрел является более предпочтительным средством у ВИЧ-инфицированных, нежели клопидогрел. У пациентов с высоким риском развития кровотечения (пожилые старше 75 лет, пациенты с массой тела менее 60 кг) должны использоваться более низкие дозировки прасугрела. Тикагрелор противопоказан пациентам, получающим ритонавир [31].

Особенности профилактики ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов

В странах, где большая доля ВИЧ-положительных пациентов получает АРТ, риск смерти от ССЗ выше риска смерти от осложнений ВИЧ-инфекции (оппортунистические инфекции). Следовательно, вопросы профилактики развития ССЗ у данной категории лиц являются чрезвычайно важными.

Руководство по лечению дислипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов было разработано Американским обществом по борьбе с инфекционными заболеваниями и Европейским клиническим обществом по синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). В нем рекомендуется оценка десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений с использованием шкалы Framingham Risk Score [3]. Однако существует мнение, что традиционные шкалы, применяемые для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, некорректно применять у ВИЧ-инфицированных пациентов, поскольку при этом риск оказывается недооцененным [32,33].

В целом принципы лечения дислипидемии у данной категории лиц не отличаются от принципов тера-

пии других пациентов [3]. Помимо статинов, у пациентов с ВИЧ и гиперхолестеринемией высокую эффективность показывает эзетимиб и фибраты (они особенно хороши в терапии гипертриглицеридемии) [34].

Также заслуживает внимания лечение сопутствующего сахарного диабета. Уровень глюкозы плазмы крови натошак рекомендуют оценивать через 3 мес после начала АРТ. В дальнейшем контролировать уровень глюкозы следует каждые 6-12 мес [35]. Лекарственную терапию сахарного диабета проводят с учетом лекарственного взаимодействия с препаратами АРТ. Используя в качестве оценки гликемии показатель гликозилированного гемоглобина, следует иметь в виду, что в некоторых случаях он не может быть корректно интерпретирован, в частности, при низком уровне CD4-клеток, а также у пациентов, получающих абакавир.

Терапия гипертонической болезни у пациентов с ВИЧ также должна учитывать лекарственное взаимодействие с препаратами АРТ. Целевые уровни АД такие же, как и для всех пациентов с гипертонической болезнью [3,35].

Заключение

Различные аспекты влияния ВИЧ-инфекции на возникновение и развитие ССЗ требуют дальнейшего изучения. АРТ увеличила продолжительность и качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, поэтому назначение ее необходимо. Даже если будет убедительно доказан факт неблагоприятного влияния этих препаратов на развитие атеросклероза, это должно послужить лишь стимулом к разработке более совершенной терапии ССЗ, а не к отказу от АРТ, ввиду высокой социальной опасности ВИЧ-инфекции.

Высокий риск развития ССЗ у пациентов с ВИЧ обуславливает необходимость внедрения активных мер первичной и вторичной профилактики с учетом специфического взаимодействия всех принимаемых больным лекарственных препаратов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [cited by Nov 15, 2019]. Available from: www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101123_globalreport_en.pdf.
- HIV/AIDS surveillance in Europe 2018. 2017 data. Surveillance report. Copenhagen: WHO; 2018. [cited by Nov 15, 2019]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-in-europe-2018.pdf>.
- Bloomfield G.S., Leung C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Cardiol Clin.* 2017;35(1):59-70. DOI:10.1016/j.ccl.2016.09.003.
- Barnes R.P., Lacson J.C.A., Bahrami H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(5):20. DOI:10.1007/s11883-017-0652-3.
- Bozzette S., Ake C.F., Tam H.K., et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348(8):702-10. DOI:10.1056/NEJMoa022048.
- Seecheran V.K., Giddings S.L., Seecheran N.A. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coron Artery Dis.* 2017;28(2):166-72. DOI:10.1097/MCA.0000000000000450.
- Zaqoq A.M., Khasawneh F.A., Smalligan R.D. Cardiovascular Complications of HIV-Associated Immune Dysfunction. *Cardiol Res Pract.* 2015;2015:02638. DOI:10.1155/2015/302638.
- Onardo A., Ballestri S., Guaraldi G., et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol.* 2016;22(44):9674-93. DOI:10.3748/wjg.v22.i44.9674.
- Wang T., Yi R., Green L.A., et al. Increased Cardiovascular Disease Risk In The HIV-Positive Population on ART: Potential Role of HIV-Nef and Tat. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(5):279-82. DOI:10.1016/j.carpath.2015.07.001.
- Lichtenstein K.A., Armon C., Buchacz K., et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(4):435-47. DOI:10.1086/655144.
- Kuller L.H., Tracy R., Bellosso W., et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5(10):e203. DOI:10.1371/journal.pmed.0050203.
- Gary S.M., Bruno R.C. HIV and cardiovascular disease: much ado about nothing? *Eur Heart J.* 2018;39(23):2155-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehy248.
- Nasi M., De Biasi S., Gibellini L., et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):44-52. DOI:10.1111/cei.12814.
- Madden E., Lee G., Kotler D.P., et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS.* 2008;22(6):707-15. DOI:10.1097/QAD.0b013e3282f560d9.
- Aberg J.A. Aging, inflammation, and HIV infection. *Topics in Antiviral Medicine.* 2012;20(3):101-5.
- Sylwester A.W., Mitchell B.L., Edgar J.B., et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *The Journal of Experimental Medicine.* 2005;202(5):673-85. DOI:10.1084/jem.20050882.
- D'Ascenzo F., Cerrato E., Biondi-Zoccai G., et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J.* 2012;33:875-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehr456.
- Desvarieux M., Boccard F., Meynard J.L., et al. Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013;27(16):2603-14. DOI:10.1097/QAD.0b013e3283634819.
- Peyracchia M., De Lio G., Montruchio C., et al. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CUORE, a multicenter study. *Atherosclerosis.* 2018;274:218-26. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.001.
- Raposeiras-Roubin S., Triant V. Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(12):1204-13. DOI:10.1016/j.rec.2016.10.005.
- Shah A.S.V., Stelzle D., Lee K.K., et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation.* 2018;138:1100-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
- Tarr P.E., Ledergerber B., Calmy A., et al. Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. *Eur Heart J.* 2018;39:2147-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehy163.
- Freiberg S.M., Chang C.H., Kuller L.H., et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med.* 2013;173(8):614-22. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.3728.
- Gutierrez J., Albuquerque ALA., Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176686. DOI:10.1371/journal.pone.0176686. eCollection 2017.
- Boccard F., Mary-Krause M., Teiger E., et al. Acute coronary syndrome in HIV-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J.* 2011;32(1):41-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehq372.
- Mestres C., Chuquiere J. E., Claramonte X., et al. Long-term results after cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:1007-16. DOI:10.1016/s1010-7940(03)00162-3.
- Lorgis L., Cottenet J., Molins G., et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation.* 2013;127(17):1767-74. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001874.
- Hsue Y.P., Giri K., Erickson S., et al. Clinical Features of Acute Coronary Syndromes in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Circulation.* 2004;109:316-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000114520.38748.AA.
- Busti A.J., Bain A.M., Hall R.G., et al. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:605-10. DOI:10.1097/FJC.0b013e31817b5b5a.
- Aberg J.A., Sponseller C.A., Ward D.J., et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(7):e28-e34. DOI:10.1016/S2352-3018(17)30075-9.

31. Marsousi N., Daali Y., Fontana P., et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(10):1347-54. DOI:10.1007/s40262-018-0637-6.
32. Triant V.A., Perez J., Regan S., et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation.* 2018;137(21):2203-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975.
33. Kengne A.P., Ntsekhe M. Challenges of Cardiovascular Disease Risk Evaluation in People Living With HIV Infection. *Circulation.* 2018;137(21):2215-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033913.
34. Maggi P., Di Biagio A., Rusconi S., et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infectious Diseases.* 2017;17:551. DOI:10.1186/s12879-017-2626-z.
35. Triant V.A. Cardiovascular Disease and HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(3):199-206. DOI:10.1007/s11904-013-0168-6.

About the Authors:

Maria A. Arzhakova – MD, Resident, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Tatyana A. Shekhovtsova – MD, Resident, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Dmitry V. Duplyakov – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Deputy Chief Medical Officer, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

Сведения об авторах:

Аржакова Мария Андреевна – ординатор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет

Шеховцова Татьяна Андреевна – ординатор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет; зам. главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер