

## ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы

Шеховцова Т. А.<sup>1</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова". Самара; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара, Россия

Согласно современным литературным данным, доказана роль инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), как независимого фактора риска (ФР) развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Роль антиретровирусной терапии (АРТ) в возникновении ССЗ остается дискуссионной. С одной стороны, прием АРТ — обязательный компонент в профилактике ССЗ, т.к. имеются многочисленные подтверждения ассоциации высокой вирусной нагрузки и некомпенсированного иммунного статуса с повышением риска возникновения ССЗ. С другой стороны, применение некоторых классов препаратов АРТ ассоциировано с развитием дислипидемии, резистентности к инсулину и сахарного диабета 2 типа, которые являются ФР ССЗ. В связи с этим действующие протоколы лечения ВИЧ предполагают оценку ФР ССЗ для подбора оптимальной схемы АРТ. Необходимо помнить, что при применении общепринятых алгоритмов и шкал оценки риска ССЗ, реальный риск может остаться недооцененным у ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящем литературном обзоре представлен алгоритм веде-

ния данных пациентов, разработанный Американской ассоциацией сердца, описаны особенности статинотерапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, атеросклероз.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 20/07-2022

Рецензия получена 10/09-2022

Принята к публикации 13/12-2022



**Для цитирования:** Шеховцова Т. А., Дупляков Д. В. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3370. doi:10.15829/1728-8800-2023-3370. EDN FYEYOH

## HIV infection and cardiovascular pathology

Shekhovtsova T. A.<sup>1</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara; <sup>2</sup>Samara State Medical University. Samara, Russia

According to modern literature data, the role of human immunodeficiency virus (HIV) infection has been proven as an independent risk factor (RF) for atherosclerosis and cardiovascular diseases (CVDs), including coronary artery disease, heart failure, and sudden cardiac death. The role of antiretroviral therapy (ART) in the occurrence of CVD remains debatable. On the one hand, ART is a mandatory component in CVD prevention, since there are numerous confirmations of the association of high viral load and noncompensated immune status with an increased risk of CVD. On the other hand, the use of certain classes of ART agents is associated with the development of dyslipidemia, insulin resistance, and type 2 diabetes, which are risk factors for CVD. In this regard, the current HIV treatment protocols require an assessment of CVD risk factors to select the optimal ART regimen. It must be remembered that when using generally accepted algorithms and scales for assessing the risk of CVD, the real risk may remain underestimated in HIV-infected patients. This literature review presents a patient data management algorithm developed by the American Heart Association and describes statin therapy in patients with HIV infection.

**Keywords:** human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, cardiovascular disease, sudden cardiac death, heart failure, atherosclerosis.

**Relationships and Activities:** none.

Shekhovtsova T. A. ORCID: 0000-0002-6110-8504, Duplyakov D. V.\* ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Corresponding author: duplyakov@yahoo.com

Received: 20/07-2022

Revision Received: 10/09-2022

Accepted: 13/12-2022

**For citation:** Shekhovtsova T. A., Duplyakov D. V. HIV infection and cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3370. doi:10.15829/1728-8800-2023-3370. EDN FYEYOH

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: duplyakov@yahoo.com

[Шеховцова Т. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6110-8504, Дупляков Д. В.\* — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

АГ — артериальная гипертензия, АРТ — антиретровирусная терапия, белок-Tat — белок трансактиватор транскрипции, ВААРТ — высокоактивная АРТ, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ингибиторы интегразы, ИМ — инфаркт миокарда, ИП — ингибиторы протеазы, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СПИД — синдромом приобретенного иммунодефицита, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — ВИЧ-инфекция, является независимым фактором риска развития ССЗ, атеросклероза.
- Необходима оценка факторов риска ССЗ у пациентов с ВИЧ с целью назначения оптимальной схемы АРТ.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Предложен способ стратификации риска смерти от ССЗ атеросклеротического генеза, учитывающий особенности патогенеза ВИЧ-инфекции.
- Разработан алгоритм профилактики ССЗ атеросклеротического генеза у пациентов с ВИЧ.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Human immunodeficiency virus (HIV) is an independent risk factor for CVD, atherosclerosis.
- An assessment of CVD risk factors in patients with HIV is needed in order to prescribe the optimal ART regimen.

#### What might this study add?

- A method for death risk stratification for atherosclerotic CVD, taking into account the specifics of HIV infection pathogenesis, is proposed.
- An algorithm for the prevention of atherosclerotic CVD in patients with HIV has been developed.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения в конце 2021г в мире насчитывалось ~38,4 млн людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)<sup>1</sup>.

За последние несколько десятилетий ВИЧ из смертельного диагноза перешел в разряд хронических заболеваний, которые поддаются лечению и воздействию антиретровирусной терапии (АРТ). На сегодняшний день ВИЧ-инфицированные лица имеют среднюю продолжительность жизни немногим короче, чем в общей популяции [1, 2]. По прогнозам, к 2030г 70% ВИЧ-инфицированных людей достигнут возраста ≥50 лет [3].

С наступлением эры высокоактивной АРТ (ВААРТ) общая смертность среди лиц с ВИЧ-инфекцией, скончавшихся от причин, связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), значительно снизилась [4]. Все большее значение в структуре смертности данной группы пациентов приобретают заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), заболевания легких и злокачественные новообразования [5, 6]. При этом, в сравнении с общей популяцией, ВИЧ-инфицированными пациентами, умершими от ССЗ, чаще оказывались мужчины молодого возраста [7].

#### Цель и методология поиска

Цель обзора — представить современные данные об особенностях развития и профилактики ССЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed с использованием следующих ключевых слов (в т.ч. MeSH): HIV or AIDS AND (cardiovascular disease) or (risk factors) or (coronary artery disease) or (acute coronary syndrome) or (myocardial infarction) or (heart failure) or (hypertension) or (arrhythmia) or (sudden death) и логических операторов, а также e-library (для поиска отечественных публикаций). Мы не ограничивали поиск давностью или языком публикации. В связи с обширностью поискового запроса данный обзор носит описательный характер.

#### Особенности факторов риска (ФР) ССЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией

ВИЧ-инфекция является независимым ФР развития ряда ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [8-11]. Число ВИЧ-инфицированных пациентов с зарегистрированными ССЗ достигает 28%, у этих людей заболевания сердца возникают раньше и протекают тяжелее по сравнению с общей популяцией [12]. В течение шести лет наблюдения за женщинами с ВИЧ-инфекцией, не имевших исходно ССЗ, было показано, что они имели в 2,8 раза больший риск их развития, среди них была выше смертность от ССЗ, по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции [13]. По результатам африканского исследования ВИЧ-инфицированных детей, принимающих АРТ, была установлена необходимость скрининга ССЗ в данной группе в связи с высоким риском развития у них СН [14].

ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов можно разделить на две большие категории [15-21]:

<sup>1</sup> <https://www.who.int/>.

- Традиционные ФР ССЗ — такие как сахарный диабет, курение и другие;
- ФР, связанные с ВИЧ-инфекцией:
  - непосредственное влияние вируса,
  - оппортунистические инфекции или их лечение/профилактика,
  - влияние АРТ на сердце,
  - факторы, связанные со способом приобретения ВИЧ (внутривенное введение наркотических средств).

В популяции ВИЧ-инфицированных людей чаще встречаются такие традиционные ФР ССЗ, как дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ) и нарушение метаболизма углеводов [16-21].

Распространенность АГ у людей с ВИЧ в возрасте 40-49 лет составляет 25,2%, при этом у получавших АРТ она регистрировалась гораздо чаще — у 34,7%, а вот у лиц, никогда не принимавших АРТ, всего в 12,7% случаев. Встречаемость АГ увеличивается с возрастом — в группе >50 лет она регистрируется у 40,3% [21].

Предположительно, наибольший вклад в развитие АГ вносит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и персистирующее хроническое воспаление. Высокая активность ренина у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связана с его схожестью со структурами протеазы ВИЧ-1, которая повышает продукцию ренина в CD4 клетках, являясь его эндогенным источником [22, 23].

Из других традиционных ФР ССЗ следует выделить курение и употребление наркотических средств. Так, в американском популяционном исследовании 42% пациентов оказались активными курильщиками, а ~20% курили в прошлом [17]. Около 72% случаев инфарктов миокарда (ИМ) у ВИЧ-инфицированных лиц ассоциировано с курением, тогда как в контрольной группе только 23% [24].

Среди факторов, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, следует отметить белок Nef (отрицательный фактор регулирования) — внутриклеточный белок ВИЧ, играющий непосредственную роль в размножении и диссеминации вируса. Он подавляет экспрессию молекул CD4 на поверхности инфицированных клеток [25] и способен индуцировать преждевременное старение и апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, приводя тем самым к эндотелиальной дисфункции [26].

Функционирование белка-Tat (транскриптора транскрипции), который необходим для репликации ВИЧ, способствует развитию воспалительного процесса в стенке сосудов, и, тем самым, повышает риск развития атеросклероза и ССЗ [27, 28].

Роль хронического воспаления и патологической иммунной активации у ВИЧ-инфицированных пациентов в патогенезе развития ССЗ показана во многих исследованиях [29-31]. Высокий уровень

маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6, растворимый фактор некроза опухолей  $\alpha$ -1 и  $\alpha$ -2, D-димер, С-реактивный белок, фибриноген ассоциирован с развитием атеросклероза коронарных артерий у ВИЧ-инфицированных пациентов [32].

#### Роль АРТ

К основным группам препаратов для АРТ относятся: нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы фузии (слияния) и ингибиторы хемокиновых рецепторов — CCR5 [33]. Роль АРТ в возникновении ССЗ остается дискуссионной. С одной стороны, прием АРТ — обязательный компонент в профилактике ССЗ, т.к. имеются многочисленные подтверждения ассоциации высокой вирусной нагрузки с повышением риска возникновения ИМ [34]. В исследовании CHAART 2 (Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART)-Associated Cardiotoxicity in HIV-Infected Children) были изучены особенности эхокардиограмм ВИЧ-инфицированных детей, принимающих ВААРТ — сочетание  $\geq 2$  антиретровирусных препаратов, и детей, находящихся на монотерапии или не принимающих АРТ вообще. В результате 11-летнего наблюдения такие показатели, как масса миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, сократимость ЛЖ у всех трех групп пациентов имели тенденцию к ухудшению со временем, однако у детей, принимающих ВААРТ, эти изменения наступали позднее и были не столь выражены, в сравнении с пациентами на монотерапии или не получавшими АРТ [35].

В то же время, применение АРТ, особенно ИП, ассоциировано с развитием дислипидемии, резистентности к инсулину и сахарный диабет 2 типа, которые являются ФР ССЗ. Показано, что у пациентов, получающих ИП, ниже фракция выброса, выше давление в легочной артерии, а риск возникновения острого ИМ в 2,7 раз выше, чем у пациентов, получающих другие схемы АРТ [36, 37]. У ВИЧ-инфицированных лиц с СН не рекомендуется использовать ИП в качестве АРТ первой линии, в связи с 2-кратным повышением риска смерти от ССЗ [36]. Среди ИП у препарата атазанавир, в отличие от других представителей группы, не обнаружена связь с повышением сердечно-сосудистого риска. Согласно действующим протоколам по лечению ВИЧ-инфекции, атазанавир рекомендован к назначению пациентам с ФР ССЗ [34, 38].

Некоторые препараты из класса нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы также могут влиять на риски возникновения ССЗ. Так, применение абакавира было ассоциировано с повышением риска возникновения ИМ, но при этом, использование этого препарата у лиц без ФР ССЗ не привело к достоверному повышению частоты ИМ [38, 39].

Согласно рекомендациям "по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химио-профилактике заражения ВИЧ", разработанным Национальным научным обществом инфекционистов в 2019г, пациенты >50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, а также больные с риском сердечно-сосудистой патологии выделяются в особую группу, требующую специальной тактики назначения АРТ. Пациенты с ФР ССЗ нуждаются в назначении препаратов, в наименьшей степени влияющих на липидный и углеводный обмен. Небустированный атазанавир, ИИ (ралтегравир, долутегравир), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин, элсульфавирин, рилпивирин, доравирин и этравирин), а также антагонист ССР5-рецепторов маравирок в наименьшей степени влияют на углеводный и липидный обмен, поэтому указанные препараты оптимальны для этой группы пациентов. В наибольшей степени на углеводный и липидный обмен влияют препараты и схемы АРТ, включающие в себя ИП, а также (в качестве бустера) ритонавир или кобицистат [34].

#### ВИЧ и атеросклероз

ВИЧ-инфекция является независимым ФР развития атеросклероза, ИБС и ИМ, что подтверждено в большом количестве исследований. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у молодых (средний возраст 46,5 лет) бессимптомных ВИЧ-инфицированных мужчин в 59% случаев выявлен субклинический атеросклероз коронарных артерий (в контрольной группе — у 34% исследуемых). Атеросклеротические бляшки в группе ВИЧ-инфицированных мужчин оказались большего объема — 55,9 (0-207,7) vs 0 (0-80,5) мкл ( $p=0,02$ ), больше было и количество сегментов коронарных артерий, пораженных атеросклерозом: 1 (0-3) vs 0 (0-1) сегментов ( $p=0,03$ ). Объем атеросклеротической бляшки и количество сегментов коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, оказались прямо пропорциональны длительности ВИЧ-анамнеза [40].

Риск развития ИМ в ВИЧ-инфицированной популяции возрастает в 1,5-2 раза и напрямую коррелирует с уровнем вирусной нагрузки и числом CD4 клеток крови [41-43]. Установлена взаимосвязь между снижением коэффициента CD4/CD8 и большей распространенностью атеросклероза коронарных артерий [16].

В липидном профиле ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, отмечается повышение уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, на фоне нормального или несколько сниженного уровня общего ХС и ХС липопротеинов высокой плотности [27, 44].

Согласно метаанализу, включившему 15 наблюдательных исследований, у ВИЧ-инфициро-

ванных людей, перенесших острый коронарный синдром, наиболее часто встречался подъем сегмента ST, средняя госпитальная летальность составила 8,0% [43]. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще обнаруживаются однососудистые поражения коронарного русла с преимущественно проксимальной локализацией бляшки и более низким риском по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [45, 46].

Проведение чрескожного коронарного вмешательства в группе лиц с ВИЧ-инфекцией сопряжено с повышенным риском осложнений, в частности тромбоза и рестеноза стента, требующих повторной реваскуляризации миокарда [44]. При этом ведущую роль в патогенезе данных осложнений отводят хроническому воспалительному процессу и патологической иммунной активации, имеющих место при ВИЧ-инфекции [45].

#### ВИЧ и СН

Исследования *in vitro* на кардиомиоцитах человека и крысы показали, что вирус ВИЧ может проникать непосредственно в клетки миокарда, вызывая при этом выброс цитокинов и воспаление [47]. В свою очередь, высокий уровень медиаторов воспаления в крови индуцирует апоптоз клеток миокарда и нарушение его функции [48].

Риск развития СН у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1,5-2 раза выше в сравнении с неинфицированной популяцией [12, 48-50]. При этом высокий риск развития СН сохраняется и у пациентов с неотягощенным анамнезом по ИБС [51]. Высокая вирусная нагрузка, уровень CD4+ Т-лимфоцитов <200 кл/мл ассоциируются со значительным повышением рисков возникновения СН по сравнению с пациентами, у которых уровень CD4+ Т-лимфоцитов крови >500 кл/мл [51]. При этом риск развития СН у ВИЧ-инфицированных с компенсированным иммунным статусом (CD4+ Т-лимфоцитов крови >500 кл/мл) остается выше, чем у неинфицированной группы пациентов [50].

У ВИЧ-инфицированных людей клинические признаки СН возникают раньше и в более молодом возрасте, чем в популяции в целом [48]. ВИЧ-инфицированные пациенты преодолевали меньшую дистанцию во время проведения 6-минутного теста ходьбы, при этом успешная вирусная супрессия и высокий уровень CD4+ Т-лимфоцитов ассоциировались с повышением толерантности к физической нагрузке [52].

По данным Veterans Aging Cohort Study (VACS) у 40% ВИЧ-инфицированных мужчин, страдающих СН, имелась сниженная фракция выброса (ФВ), сохраненная у 30%, промежуточная у 15%, а у оставшихся 15% участников исследования вид СН не был установлен [50]. ВИЧ-инфицированные пациентки с диагностированной СН были моложе, нуждались в большем количестве госпитализаций

с более длительным пребыванием по поводу декомпенсации СН [53].

Метаанализ, включивший 54 исследования, показал, что систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ у ВИЧ-инфицированных встречалась с частотой 12,3 и 29,3%, соответственно, причем у женщин реже — 2,5 и 34,4%, соответственно [49, 54]. В исследованиях, включавших большее количество пациентов, получающих АРТ, встречаемость систолической дисфункции ЛЖ была ниже [55]. Примечательно, что в более ранних исследованиях, проведенных до эры ВААРТ, сообщается о частоте встречаемости систолической дисфункции ЛЖ от 20 до 40%, а диастолической дисфункции ЛЖ ~60% [56, 57].

При исследовании группы ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ, встречаемость систолической дисфункции ЛЖ составила 8,3%, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,20-14,25, а диастолической дисфункции ЛЖ — 43,4% (95% ДИ: 31,73-55,03). Первая степень диастолической дисфункции ЛЖ была зарегистрирована в 31,8% случаев, вторая в 8,5%, а третья в 3% случаев. Уровень С-реактивного белка в крови >5 мг/л, ИМ в анамнезе и активное табакокурение являются предвестниками развития систолической дисфункции ЛЖ, тогда как АГ и старший возраст (отношение шансов =2,50 на каждые 10 лет; 95% ДИ: 1,70-3,60) оказались связаны с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [55].

#### **ВИЧ и внезапная сердечная смерть**

Результаты сравнительно недавних исследований показали, что ВИЧ-инфекция является ФР развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [58]. ВСС оказалась третьей по частоте причиной смерти у данной группы пациентов (13%) после СПИДа (57%) и смерти от внешних причин (19%). В структуре смертности от ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов доля ВСС составляла 86%, что в 4,5 раза больше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции [59]. В некоторых источниках упоминается 8-кратное увеличение риска ВСС по сравнению с популяцией в целом [58].

У ВИЧ-инфицированных пациентов основными механизмами, приводящими к ВСС, являются желудочковые тахикардии (ЖТ), миокардиальный фиброз, а также ВИЧ-ассоциированный хронический воспалительный процесс [58]. Проведение компьютерной томографии сердца в ходе исследования Multicenter AIDS Cohort Study показало, что у ВИЧ-положительных мужчин индекс массы миокарда ЛЖ выше, чем у неинфицированных. Причем высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4-клеток, СПИД и продолжительность ВААРТ не коррелируют с индексом массы миокарда ЛЖ [60, 61].

Миокардиальный фиброз, еще один субстрат для развития жизнеопасных аритмий, при выпол-

нении магнитно-резонансной томографии сердца выявляется у 76% бессимптомных людей с ВИЧ-инфекцией, тогда как в контрольной группе всего у 13% пациентов [62].

ЖТ — одна из самых частых причин ВСС — может быть вызвана нарушением процесса реполяризации в миокарде. Интересно, что >50% пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют патологические изменения на электрокардиограмме [63]. Высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4 клеток у ВИЧ-инфицированных коррелируют с частотой возникновения ЖТ [64]. Одним из наиболее значимых ФР ЖТ и ВСС выступает удлинение интервала QT, особенно >500 мс [65]. ВИЧ-инфекция — независимый ФР удлинения интервала QTc [66]. Предложено несколько механизмов, посредством которых ВИЧ-инфекция может влиять на процессы реполяризации миокарда:

- Белок Tat, принимающий непосредственное участие в репликации вирусной рибонуклеиновой кислоты, может ингибировать калиевые каналы, приводя, тем самым, к нарушениям процесса реполяризации [67].

- Хронический воспалительный процесс нарушает электрические характеристики миокарда желудочков [66]. Повышенный титр маркеров воспаления в крови ассоциируется с большим по длительности интервалом QT [68]. Кроме того, хроническое воспаление сопряжено с развитием атеросклеротических изменений сосудистой стенки и, соответственно, с большим риском развития ИБС, что также может приводить к ВСС [69, 70].

- Дисфункция автономной нервной системы, развивающаяся на фоне ВИЧ-инфекции, приводит к преобладанию симпатической стимуляции, что, в свою очередь, оказывает влияние на реполяризацию миокарда [71]. Механизмы возникновения дисфункции автономной нервной системы (низкой вариабельности ритма сердца) на фоне ВИЧ-инфекции изучены в настоящее время недостаточно. Выявлена взаимосвязь с высоким уровнем воспалительных маркеров, а также предполагается участие в данном патологическом процессе белка Tat [72].

Данная когорта пациентов имеет больший индекс вариабельности QT, что является предиктором ВСС и ЖТ. Более высокий индекс вариабельности интервала QT предполагает большую лабильность реполяризации желудочков и, как следствие, большую предрасположенность к возникновению желудочковых аритмий. Отмечено, что индекс вариабельности интервала QT прямо пропорционален уровню вирусной нагрузки и уровню интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-2 и С-реактивного белка в крови [73].

Удлинение интервала QT описано на фоне применения различных схем АРТ, включающих эфа-

Наиболее значимые исследования,  
посвященные изучению ССЗ при ВИЧ-инфекции

Авторы	Место проведения	Количество участников	Возраст (лет)	Риск развития	Оценка результата (95% ДИ)
Triant VA, et al. (2007) [69]	Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital, USA	>1 млн	38 (12)	ИМ	Пациенты с ВИЧ имели повышенный риск развития ИМ (RR) 1,75 (95% ДИ: 1,51-2,02; p<0,0001), с учетом пола, возраста, расы и основных ФР
Lang S, et al. (2010) [70]	French hospital database on HIV	74958	35-64	ИМ	Стандартизированный по полу и возрасту коэффициент заболеваемости ИМ среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией составил 1,5 (95% ДИ 1,3-1,7) для мужчин и 1,4 (1,3-1,6) для женщин
Alonso A, et al. (2019) [8]	Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases, USA	79100	43 (13)	ИМ, ХСН, инсульт, ФП	Пациенты с ВИЧ имели выше риск развития ИМ (ОР 1,2 [0,8-1,8], ХСН (ОР 2,8 [2,0-3,8], инсульта (ОР 2,3 [1,5-3,6], ФП (ОР 1,3 [1,0-1,7])
Freiberg MS, et al. (2017) [50]	Veterans Aging Cohort Study, USA	98015	48,3 (9,8)	ХСН	Пациенты с ВИЧ имели повышенный риск развития ХСН с сохраненной ФВ (ОР 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,41), умеренно сниженной (ОР 1,37; 95% ДИ: 1,09-1,72), и сниженной (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,40-1,86)
Tseng ZH, et al. (2012) [58]	HIV specialty clinic in San Francisco, California, USA	2860	39 (33-45)	ВСС	Риск ВСС среди пациентов с ВИЧ равен 2,6 на 1000 чел.-лет (95% ДИ: 1,8-3,8), что в 4,5 раза выше в соответствующей возрастной группе.

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, RR — relative risk (относительный риск), ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска.

виренц, рилпивирин, саквинавир, сочетания ритонавира и ингибиторов протеиназы [74, 75]. Вместе с тем, вполне вероятно, что клинического значения подобное удлинение интервала QT не имеет, т.к. было отмечено снижение риска ВСС на фоне АРТ (отношение рисков 0,53; 95% ДИ: 0,32-0,87) [59]. Поэтому считается, что в целом АРТ к возрастанию риска ВСС не приводит.

Следует также отметить, что низкий уровень CD4-лейкоцитов (<200 кл/мл) в крови ассоциирован с более высокой заболеваемостью и распространенностью фибрилляции предсердий. При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов с низкой вирусной нагрузкой и компенсированным иммунологическим статусом достоверно значимого повышения риска развития фибрилляции предсердий выявлено не было [76, 77].

Наиболее важные исследования, посвященные связи ВИЧ-инфекции с развитием ССЗ, приведены в таблице 1.

#### Профилактика ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов

Ввиду того, что пациенты с ВИЧ-инфекцией больше подвержены развитию ССЗ, у каждого из них должна быть проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска и разработан план мероприятий по их коррекции.

Общепринятые алгоритмы и шкалы оценки риска ССЗ не могут быть применены у данной когорты пациентов в связи с особенностями патогенеза кардиологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции.

Американская ассоциация сердца разработала алгоритм ведения таких больных [78]. Пациентов с ВИЧ предложено стратифицировать в группы высокого и/или низкого/умеренного риска (рисунков 1). При этом речь идет в первую очередь о лицах, получающих АРТ и достигших оптимальной вирусной супрессии. Пациенты с некомпенсированным иммунным статусом автоматически относятся к группе высокого риска и нуждаются в подборе оптимальной схемы АРТ. Для профилактики ССЗ предложены следующие стратегии ведения пациентов:

#### — Оптимизация образа жизни

Как и в общей популяции, коррекция образа жизни — неотъемлемая часть первичной и вторичной профилактики ССЗ. Наибольший упор следует делать на помощь в отказе от курения, т.к. доказано, что в группе ВИЧ-инфицированных пациентов табакокурение играет более значимую роль по сравнению с общей популяцией. Диета, регулярные физические нагрузки также должны быть рекомендованы.

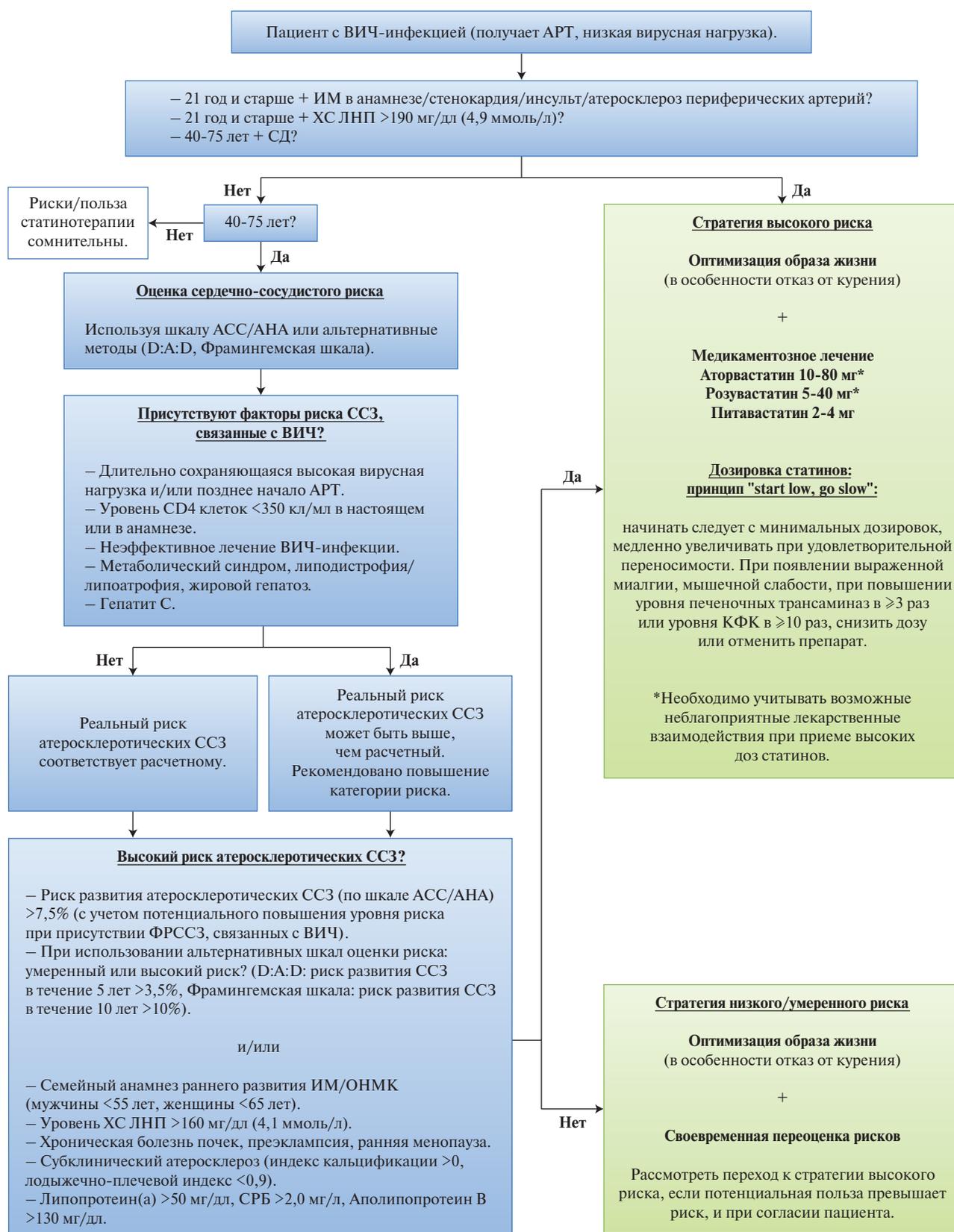


Рис. 1 Алгоритм профилактики ССЗ у пациентов с ВИЧ разных групп риска.

Примечание: АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СЛ — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АСС/АНА — American College of Cardiology/American Heart Association (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца).

— *Фармакологические методы профилактики*

Терапия статинами у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет свои особенности. Следует избегать назначения симвастатина и ловастатина, в связи с их неблагоприятным лекарственным взаимодействием с АРТ (особенно ИП), связанным с конкуренцией за ферментную систему СУР450. Совместный прием данных препаратов может привести к значительному повышению концентрации статинов в плазме крови, что увеличивает риск развития побочных эффектов, в частности рабдомиолиза [79, 80].

Аторвастатин в дозе до 40 мг/сут. считается безопасным для применения совместно с АРТ в связи с незначительной инактивацией ферментной системой СУР3А в печени. Однако в случае сочетания аторвастатина с ИП (дарунавир, саквинавир) для снижения риска возможных неблагоприятных эффектов превышать суточную дозировку в 20 мг не рекомендуется. Розувастатин, правастатин и питавастатин минимально метаболизируются ферментной системой СУР450, что делает их относительно безопасными для совместного приема с АРТ [78-81].

Результаты последних клинических исследований свидетельствуют о сопоставимой с общей популяцией эффективностью статинов в снижении уровня ХС липопротеинов низкой плотности у ВИЧ-инфицированных пациентов на 15-35%. У пациентов, получавших ИП, при приеме аторвастатина 10 мг, розувастатина 10 мг и правастатина 20 мг в течение одного года, отмечалось снижение уровня ХС липопротеинов низкой плотности на 20, 25 и 18%, соответственно [81]. Помимо этого, розувастатин продемонстрировал значительное снижение уровня активированных CD4, CD8 лимфоцитов и моноцитов (на 38, 44 и 41%, соответственно)

и некоторых маркеров воспаления (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, фактор некроза опухоли и другие) [82]. При подборе терапии статинами следует придерживаться правила "start low, go slow", т.е. начинать с минимальных дозировок с последующим медленным наращиванием дозы. Цель данного подхода — минимизировать количество побочных эффектов, связанных с лекарственными взаимодействиями.

Препаратами выбора для коррекции гипертриглицеридемии, часто развивающейся у ВИЧ-положительных пациентов, являются фибраты. Показана эффективность данной группы препаратов в снижении уровня триглицеридов: от 18 до 58% в зависимости от принимаемой схемы АРТ и исходного уровня триглицеридов в крови [81].

## Заключение

ВИЧ-инфекция является независимым ФР развития ССЗ. Патогенез и клиническая картина кардиологических заболеваний у данной группы пациентов имеет ряд особенностей, которые следует учитывать в выборе тактики лечения ВИЧ-инфекции. Необходимо помнить, что при применении общепринятых алгоритмов и шкал оценки риска ССЗ, он может остаться недооцененным у ВИЧ-инфицированных пациентов. Учитывая текущую эпидемиологическую обстановку по ВИЧ, а также растущую смертность от болезней системы кровообращения у этих пациентов, необходимо дальнейшее изучение проблемы с разработкой оптимального алгоритма ведения ВИЧ-инфицированного пациента с ССЗ.

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

## Литература/References

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
2. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis.* 2016;53:61-8. doi:10.1016/j.ijid.2016.10.004.
3. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):810-8. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0.
4. Ressler A, Abdo M, MaWhinney S, et al. Examining Mortality to Identify Opportunities for Improved Care Among Adults with HIV in a Single Academic Medical Center. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2019;35(11-12):1082-8. doi:10.1089/AID.2019.0154.
5. Currier JS. Management of Long-Term Complications of HIV Disease: Focus on Cardiovascular Disease. *Top Antivir Med.* 2018;25(4):133-7.
6. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS.* 2006;43:27-34. doi:10.1097/01.qai.0000233310.90484.16.
7. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, et al. Patterns of cardiovascular mortality for HIV-infected adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol.* 2016;117:214-20. doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.030.
8. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, et al. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012241. doi:10.1161/JAHA.119.012241.
9. Chukayeva II, Komarova IV, Kravchenko A, et al. Impact of HIV infection on the development of cardiovascular risk factors in patients with saved immune system function. *Vestnik RGMU.* 2013;2:9-13. (In Russ.) Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сохранной функцией иммунной системы. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2013;2:9-13.

10. Chukayeva II, Komarova IV, Kravchenko A, et al. HIV-infection as a New Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Lech-delo*. 2014;1:91-5. (In Russ.) Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. и др. ВИЧ-инфицирование — новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечебное дело*. 2014;1:91-5.
11. Pokrovskaya AV, Lisicya TV, Suvorova ZK, et al. Analysis of risk factors for cardiovascular diseases in HIV-infected patients older than 40 years. *Infectology journal* 2018;10(2):85-6. (In Russ.) Покровская А.В., Лисица Т.В., Суворова З.К. и др. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):85-6.
12. Barnes RP, Lacson JC, 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.
13. Womack JA, Chang CC, So-Armah KA, et al. HIV Infection and Cardiovascular Disease in Women *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001035 doi:10.1161/JAHA.114.001035.
14. Manafe N, Ngale A, Biquiza N, et al. Need for active cardiovascular screening in HIV-infected children under antiretroviral therapy in Africa. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1):68-72. doi:10.21037/cdt.2018.09.18.
15. Gopal M, Bhaskaran A, Khalife WI, et al. Heart Disease in Patients with HIV/AIDS-An Emerging Clinical Problem. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):149-54. doi:10.2174/157340309788166705.
16. Koziolova NA, Goryacheva OG, Terekhina NA. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):148-54. (In Russ.) Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):148-54. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-148-154.
17. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 2015;162(5):335-44. doi:10.7326/M14-0954.
18. Urunova DM, Ahmedzhanova ZI, Masalieva DI. Analysis of diseases of the cardiovascular system in HIV infection. Annual All-Russian Scientific and Practical Conference "Cardiology on the March 2022" and the 62nd Session of the Russian Ministry of Health. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2-2):114-5. (In Russ.) Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Масалиева Д.И. и др. Анализ заболеваний сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции. Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше 2022" и 62-я сессия ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2-2):114-5. doi:10.17116/Cardiobulletin2022170225.
19. Abyshv RA, Gloukhov NV, Rassokhin VV, et al. Risk factors of development cardiovascular diseases in population of HIV-infected. Part 1. HIV and immunosuppression 2011;3(3):24-34. (In Russ.) Абышев Р.А., Глухов Н.В., Рассохин В.В. и др. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Часть 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011;3(3):24-34.
20. Abyshv RA, Gloukhov NV, Rassokhin VV, et al. Risk factors of development cardiovascular diseases in population of HIV-infected. Part 2. HIV and immunosuppression 2011;3(4):25-33. (In Russ.) Абышев Р.А., Глухов Н.В., Рассохин В.В. и др. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Часть 2. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011;3(4):25-33.
21. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:530-40. doi:10.1016/j.jash.2017.06.004.
22. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-infected adults: novel pathophysiologic mechanisms. *Hypertension*. 2018;72:44-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10893.
23. Srinivasa S, Fitch KV, Wong K, et al. RAAS activation is associated with visceral adiposity and insulin resistance among HIV-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2873-82. doi:10.1210/jc.2015-1461.
24. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated with Smoking. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1415-23. doi:10.1093/cid/civ013.
25. Arenaccio C, Chiozzini C, Columba-Cabezas S, et al. Exosomes from human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected cells license quiescent CD4+ T lymphocytes to replicate HIV-1 through a Nef- and ADAM17-dependent mechanism. *J Virol*. 2014;88:11529-39. doi:10.1128/JVI.01712-14.
26. Chelvanambi S, Gupta SK, Chen X, et al. HIV-Nef Protein Transfer to Endothelial Cells Requires Rac1 Activation and Leads to Endothelial Dysfunction: Implications for Statin Treatment in HIV Patients. *Circ Res*. 2019;125(9):805-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315082.
27. Arzhakova MA, Shekhovtsova TA, Duplyakov DV. Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):900-5. (In Russ.) Аржакова М.А., Шеховцова Т.А., Дупляков Д.В. Ишемическая болезнь сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):900-5. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-900-905.
28. Lonardo 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.
29. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201:1788-95. doi:10.1086/652749.
30. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5:e203. doi:10.1371/journal.pmed.0050203.
31. Koziolova NA, Goryacheva OG, Litsinger IF. Contribution of inflammation to heart failure development in human immunodeficiency virus-infected patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4862. (In Russ.) Козиолова Н.А., Горячева О.Г., Лицингер И.Ф. Значение воспаления в формировании хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4862. doi:10.15829/1560-4071-2022-4862.
32. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, et al. Inflammatory markers associated with subclinical coronary artery disease: the Multi-center AIDS Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003371. doi:10.1161/JAHA.116.003371.
33. Shah ASV, Stelezle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation*. 2018;138:1100-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.
34. Pokrovskiy VV, Urin OG, Kravchenko AV, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemo-

- prophylaxis of HIV infection *Epidemiology and infectious diseases* 2019;4:87. (In Russ.) Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019;4:87.
35. Lipshultz SE, Wilkinson JD, Thompson B, et al. Cardiac Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children: The CHAART-2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(18):2240-7. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.008.
  36. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, et al. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy, and cardiovascular disease in elderly patients with HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):561-8. doi:10.1590/s0066-782x2009001100019.
  37. Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, et al. Protease Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients With HIV and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(5):518-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.083.
  38. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL\\_2021\\_08\\_16.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf). (28 October 2022).
  39. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *JAIDS.* 2012;61:441-7. doi:10.1097/QAI.0b013e31826f993c.
  40. Lo J, Abbara S, Shurman L, et al. Increased prevalence of sub-clinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS.* 2010;24(2):243-53. doi:10.1097/QAD.0b013e3283333ea9e.
  41. Махумова ДК, Салахиддинов ЗС, Кодиров ДА, et al. Prevalence of lipid metabolism disorders in HIV-infected population aged 20-69. *Eurasian Journal of Cardiology.* 2019;1:45-6. (In Russ.) Махумова Д.К., Салахиддинов З.С., Кодиров Д.А. и др. Распространенность нарушений липидного обмена у ВИЧ-инфицированной популяции в возрасте 20-69 лет. *Евразийский кардиологический журнал.* 2019;1:45-6. doi:10.38109/2225-1685-2019-2S.
  42. Alieva AM, Sozykin AV, Lyalina VV, et al. Modern view on the problem of atherosclerosis in HIV-positive people. *Russian Cardiology Bulletin.* 2022;17(2):25-32. (In Russ.) Алиева А.М., Созыкин А.В., Лялина В.В. и др. Современный взгляд на проблему атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2):25-32. doi:10.17116/Cardiobulletin2022170225.
  43. 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(7):875-80. doi:10.1093/eurheartj/ehr456.
  44. Seecheran VK, Giddings SL, Seecheran NA. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coron Artery Dis.* 2017;28(2):166-72. doi:10.1097/MCA.0000000000000450.
  45. Hsue PY, 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.
  46. Theodoropoulos K, Mennuni MG, Sartori S, et al. Quantitative angiographic characterization of coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection undergoing percutaneous coronary intervention. *Eurointervention.* 2017;12:1757-65. doi:10.4244/EIJ-D-15-00409.
  47. Twu C, Liu NQ, Popik W, et al. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion and death receptor-controlled pathways. *PNAS USA.* 2002;99:14386-91. doi:10.1073/pnas.212327899.
  48. Yen Y-F, Ko M-C, Yen M-Y, et al. Human Immunodeficiency Virus Increases the Risk of Incident Heart Failure. *JAIDS.* 2019;80(3):255-63. doi:10.1097/QAI.0000000000001917.
  49. Toribio M, Neilan TG, Zanni MV. Heart Failure among People with HIV: Evolving Risks, Mechanisms, and Preventive Considerations. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16:371-80. doi:10.1007/s11904-019-00458-1.
  50. Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:536-46. doi:10.1001/jamacardio.2017.0264.
  51. Butt AA, Chang CC, Kuller L, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2011;171:737-43. doi:10.1001/archinternmed.2011.1151.
  52. Robertson TE, Nouraei M, Qin S, et al. HIV infection is an independent risk factor for decreased 6-minute walk test distance. *PLoS One.* 2019;14(4):e0212975. doi:10.1371/journal.pone.0212975.
  53. Janjua SA, Triant VA, Addison D, et al. HIV Infection and Heart Failure Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(1):107-8. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.013.
  54. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2020;63(2):134-41. doi:10.1016/j.pcad.2020.01.002.
  55. Cerrato E, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1432-6. doi:10.1093/eurheartj/ehs471.
  56. Mittal CM, Wig N, Mishra S, et al. Cardiac dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients in India. *Int J Cardiol.* 2006;107:136-7. doi:10.4103/ijstd.IJSTD\_18\_16.
  57. Cardoso JS, Moura B, Martins L, et al. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol.* 1998;63:37. doi:10.1016/s0167-5273(97)00276-3.
  58. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(21):1891-6. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.024.
  59. Yen Y-F, Lai Y-J, Chen Y-Y, et al. Association of HIV Infection and Antiretroviral Therapy With Sudden Cardiac Death. *JAIDS.* 2019;82(5):468-74. doi:10.1097/QAI.0000000000002161.
  60. Hutchins E, Wang R, Rahmani S, et al. HIV Infection is Associated with Greater Left Ventricular Mass in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *AIDS Res Hum Retrovir.* 2019;35(8):755-61. doi:10.1089/AID.2019.0014.
  61. Goryacheva OG, Koziolova NA. Heart failure in human immunodeficiency virus infected patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3706. (In Russ.) Горячева О.Г., Козиолова Н.А. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3706. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3706.
  62. Holloway CJ, Ntusi N, Suttie J, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Reveal a High Burden of Myocardial Disease in HIV Patients. *Circu-*

- lation. 2013;128(8):814-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001719.
63. Soliman EZ, Prineas RJ, Roediger MP, et al. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the strategies for management of anti-retroviral therapy study. *J Electrocardiol.* 2011;44:779-85. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.10.027.
  64. Meyer A, Dandamudi S, Achenbach C, et al. Ventricular Ectopy and Arrhythmia Characteristics for Persons Living with HIV and Uninfected Controls. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019. doi:10.1177/2325958219852123.
  65. Myerson M, Kaplan-Lewis E, Poltavskiy E, et al. Prolonged QTc in HIV-Infected Patients: A Need for Routine ECG Screening. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;18:2325958219833926. doi:10.1177/2325958219833926.
  66. Knudsen AD, Kofoed KF, Gelpi M, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QT interval and electrocardiographic abnormalities in persons living with HIV. *AIDS.* 2019;33(14):2205-10. doi:10.1097/QAD.0000000000002327.
  67. Bai YL, Liu HB, Sun B, et al. HIV Tat protein inhibits hERG K<sup>+</sup> channels: a potential mechanism of HIV infection induced LQTS. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:876-80. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.07.017.
  68. Wu KC, Zhang L, Haberlen SA, et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV. *Heart.* 2019;105(7):559-65. doi:10.1136/heartjnl-2018-313667.
  69. Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12. doi:10.1210/jc.2006-2190.
  70. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS.* 2010;24:1228-30. doi:10.1097/QAD.0b013e328339192f.
  71. Brouillette J, Cyr S, Fiset C. Mechanisms of Arrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients With HIV Infection. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):310-9. doi:10.1016/j.cjca.2018.12.015.
  72. Jiang Y, Chai L, Fasae MB, et al. The role of HIV Tat protein in HIV related cardiovascular diseases. *J Transl Med.* 2018;16(1):121. doi:10.1186/s12967-018-1500-0.
  73. Heravi AS, Etkorn L, Urbanek J, et al. HIV Infection is Associated with Variability in Ventricular Repolarization: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Circulation.* 2020;141(3):176-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043042.
  74. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3538-46. doi:10.1093/eurheartj/eh388.
  75. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, et al. Efavirenz-associated QT prolongation and torsade de pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1006-8. doi:10.1345/aph.1A454.
  76. Sanders JM, Steverson AB, Pawlowski AE, et al. Atrial arrhythmia prevalence and characteristics for human immunodeficiency virus-infected persons and matched uninfected controls. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194754. doi:10.1371/journal.pone.0194754.
  77. Pastori D, Mezzaroma I, Pignatelli P, et al. Atrial fibrillation and human immunodeficiency virus type-1 infection: a systematic review. Implications for anticoagulant and antiarrhythmic therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(3):508-15. doi:10.1111/bcp.13837.
  78. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140:98-124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695.
  79. Myerson M, Malvestutto C, Aberg JA. Management of lipid disorders in patients living with HIV. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:957-74. doi:10.1002/jcph.473.
  80. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, et al. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;115:1760-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.025.
  81. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):551. doi:10.1186/s12879-017-2626-z.
  82. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T-cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;68(4):396-404. doi:10.1097/QAI.0000000000000478.