

Обзоры литературы

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.12-005.4:616.9

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, А.И. Счастливленко⁵

Особенности патогенеза ишемической болезни сердца при ВИЧ-инфекции

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, ул. Ахунбаева, 92, Бишкек, 720020, Кыргызстан

² ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, ул. Киевская, 44, Бишкек, 720000, Кыргызстан

³ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, ул. Т. Молдо, 3, Бишкек, 720040, Кыргызстан

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, 2, Москва, 119991, Российская Федерация

⁵ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, пр-т Фрунзе, 27, Витебск, 210023, Беларусь

Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук., и. о. доцента, orcid.org/0000-0001-8513-9279

Айтбаев Кубаныч Авеневич, доктор мед. наук., профессор, заведующий лабораторией, orcid.org/0000-0003-4973-039X

Фомин Виктор Викторович, доктор мед. наук., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, orcid.org/0000-0002-2682-4417

Счастливленко Андрей Иванович, канд. мед. наук., доцент, orcid.org/0000-0002-0779-0776

В настоящее время во всем мире насчитывается свыше 36,7 млн человек, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Ежегодное выявление случаев данного заболевания равно 1,8 млн, а случаев смерти от него – 1 млн. Каждый день более 7 тыс. людей инфицируются ВИЧ и свыше 5,2 млн человек нуждаются в проведении антиретровирусной терапии. Многие исследователи отмечают, что эпидемия ВИЧ-инфекции уже приобрела новое качество – это большое число коморбидных состояний и тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В статье приводятся данные о высоком риске и раннем начале развития ССЗ у лиц с ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией. Рассматривается влияние на генез ССЗ у ВИЧ-инфицированных как отдельных традиционных, так и дополнительных (специфических) факторов риска. Представлены доказательства способствующей роли ВИЧ-инфекции в возникновении ишемической болезни сердца, в том числе через такие патогенетические механизмы, как вирусная нагрузка, эндотелиальная дисфункция, воспаление, активация иммунной системы. Отмечено, что коррекция факторов риска ССЗ при ВИЧ-инфекции, включая и вирусную нагрузку с помощью антиретровирусной терапии, снижает сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека; воспаление; дислипидемия; факторы риска; ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Счастливленко А.И. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца при ВИЧ-инфекции. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (3): 255–71. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-255-271

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.09.2020
Принята к печати 07.09.2020

I.T. Murkamilov^{1,2}, K.A. Aytbaev³, V.V. Fomin⁴, A.I. Schastlivenko⁵

Features of the pathogenesis of coronary heart disease in HIV infection

¹ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan

² Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

³ Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, 720040, Kyrgyzstan

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

⁵ Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University, Vitebsk, 210009, Belarus

Ilkhom T. Murkamilov, Cand. Med. Sc., Acting Associate Professor, orcid.org/0000-0001-8513-9279

Kubanych A. Aytbaev, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Laboratory, orcid.org/0000-0003-4973-039X

Viktor V. Fomin, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Chief of Chair, Vice-Rector, orcid.org/0000-0002-2682-4417

Andrey I. Schastlivenko, Cand. Med. Sc., Associate Professor, orcid.org/0000-0002-0779-0776

There are currently 36.7 million people living with immunodeficiency viruses (HIV) worldwide. Every day more than 7 thousand people are infected with HIV and over 5.2 million people need antiretroviral therapy. Many researchers note that the HIV epidemic has already acquired a new quality – a large number of comorbid conditions and severe forms of cardiovascular diseases (CVD). The article presents data on high risk and early onset of CVD in people with HIV – infection compared to the general population. The effect on CVD genesis in HIV-infected patients is considered both of individual traditional and additional (specific) risk factors. The evidence of the contributing role of HIV infection in the occurrence of coronary heart disease is presented, including through pathogenetic mechanisms such as viral load, endothelial dysfunction, inflammation, and activation of the immune system. It was noted that correction of CVD risk factors for HIV infection, including viral load using antiretroviral therapy, reduces cardiovascular risk.

Keywords: human immunodeficiency virus; inflammation; dyslipidemia; risk factors; coronary heart disease.

For citation: Murkamilov I.T., Aytbaev K.A., Fomin V.V., Schastlivenko A.I. Features of the pathogenesis of coronary heart disease in HIV infection. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (3): 255–71 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-255-271

For correspondence: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received September 01, 2020

Accepted September 07, 2020

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бремя болезни, связанное с ишемической болезнью сердца (ИБС), выросло со 154 млн лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности в 2010 г., примерно до 192 млн – в 2015 г. [1]. В конце XX – начале XXI в. медицинское сообщество столкнулось с проблемой, имеющей медицинское и социальное значение – пандемией инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита (ВИЧ), которая ежегодно уносит более сотни тысяч жизней. В настоящее время во всем мире насчитывается свыше 36,7 млн человек, зараженных ВИЧ, при этом ежегодное выявление случаев данного заболевания равно 1,8 млн, а случаев смерти от него – 1 млн [2]. Каждый день более 7 тыс. людей инфицируются ВИЧ и свыше 5,2 млн человек нуждаются в проведении антиретровирусной терапии [3]. Многие исследователи отмечают, что

эпидемия ВИЧ-инфекции уже приобрела новое качество – это большое число коморбидных состояний и тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 5]. Так, данные исследования DAD (Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs), опубликованные в 2014 г., показывают, что 11% смертей у ВИЧ-инфицированных пациентов вызваны именно ССЗ [6]. У ВИЧ-инфицированных пациентов риск развития острого коронарного синдрома выше в 2 раза, инфаркта миокарда – в 1,5 раза и внезапной сердечной смерти – в 4 раза по сравнению с населением в целом [7]. Известное исследование PACS (Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-Infected Patients) показало, что рецидив острого коронарного синдрома встречается более часто у ВИЧ-инфицированных людей по сравнению с неинфицированными [8]. В дополнение к повышенному риску у лиц с ВИЧ-инфекцией ССЗ развиваются примерно на 10 лет раньше, чем в общей популяции [9]. Мета-

анализ S. Erqou et al. в 2019 г. показал, что ССЗ довольно часто выявляются у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией [10]. Очевидно, эти данные подтолкнули исследователей к изучению потенциальных факторов риска развития ИБС у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

В 2001 г. на страницах журнала The New England Journal of Medicine появилось первое сообщение о развитии типичного инфаркта миокарда у 32-летнего мужчины, практикующего секс с мужчинами. В момент поступления в стационар у него регистрировались симптомы застойной сердечной недостаточности [11]. Из анамнеза заболевания стало известно, что пациент был инфицирован ВИЧ и не получал антиретровирусную терапию, а число CD4+ лимфоцитов за 4 мес до поступления в клинику составило 230 клеток/мл [11]. Интересно отметить, что у пациента отсутствовали какие-либо оппортунистические инфекции и весомые сердечно-сосудистые факторы риска. После непродолжительного пребывания в стационаре пациент умер, а на вскрытии были выявлены участки некроза в левом желудочке (ЛЖ) [11].

За последние десятилетия выявлено множество дополнительных факторов, ассоциированных с развитием ИБС у лиц с ВИЧ-инфекцией [4, 5]. Частота инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти, хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта и легочной гипертензии была значительно выше у людей, живущих с ВИЧ, чем у неинфицированных субъектов, даже в условиях подавления ВИЧ с использованием эффективной антиретровирусной терапии [4, 5]. Пациенты с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ИБС имели низкий уровень CD4+ лимфоцитов [12]. При ВИЧ-инфекции развитие ХСН ассоциируется обычно со снижением количества CD4+ лимфоцитов ниже 100 клеток/мл [13]. Показано, что при уровне CD4+ лимфоцитов ниже 200 клеток/мл наиболее часто пациенты умирали от ССЗ и туберкулеза [14]. Это и последую-

щие исследования продемонстрировали, что определенные нозологические формы в качестве причин летальных исходов были наиболее тесно сопряжены с тем или иным уровнем CD4+ лимфоцитов в момент назначения антиретровирусной терапии [14]. Проявления поражения миокарда при ВИЧ-инфекции чаще были представлены диастолической дисфункцией ЛЖ, сохраненной фракцией выброса ЛЖ и гипертрофией ЛЖ [15]. Также имеются данные о том, что вероятность развития ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ у ВИЧ-инфицированных лиц наступает на 10 лет раньше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [16]. Это объясняется тем, что с самого начала ВИЧ-инфекции происходит взаимодействие вируса с кардиомиоцитами, в результате чего повышается уровень цитокинов и протеолитических ферментов, которые в условиях ВИЧ приводят к гибели кардиомиоцитов [17]. Установлено, что вирус поражает интерстициальные клетки миокарда и повышает, таким образом, содержание провоспалительных цитокинов, результаты были получены в эксперименте *in vivo* [17].

С другой стороны, ВИЧ вызывает нарушение кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах, обуславливая развитие эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь приводит к ишемии миокарда и усугублению гибели кардиомиоцитов [17]. ВИЧ также может запускать процесс формирования аутоантител к кардиомиоцитам, в результате чего происходит их гибель [3].

В популяции людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, выделяют традиционные и дополнительные (специфические) факторы риска раннего развития ИБС. К традиционным факторам риска относятся: мужской пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гипер- и дислипидемия, гипертриглицеридемия и отягощенная наследственность [1]. Характер и длительность антиретровирусной терапии считаются дополнительными факторами риска

развития ИБС. С практической точки зрения следует подчеркнуть, что ВИЧ-инфицированные пациенты демонстрируют, как правило, более высокую частоту возвратной ишемии и дополнительного сердечно-сосудистого риска по сравнению с контролем [3, 17].

Возраст и ВИЧ-инфекция как факторы риска ИБС

Наряду с курением, ожирением, АГ, нарушением углеводного обмена и гиперхолестеринемией, возраст является основным фактором риска ИБС, и это было продемонстрировано в крупном аналитическом исследовании INTER-HEART [18]. Растущая популяция молодых людей с ВИЧ-инфекцией может внести дополнительный вклад в увеличение числа больных с ИБС в будущем, так как увеличение распространенности ВИЧ среди людей молодого и среднего возраста отмечают многие исследователи [19]. Между тем, в Соединенных Штатах Америки ИБС в 35-летнем возрасте является одной из 10 основных причин смерти. Традиционно в общей популяции мужчины старше 40 лет, а женщины старше 50 лет входят в группу риска развития атеросклероза и ИБС [1]. Показано, что в возрасте 40–49 лет частота атеросклероза у мужчин втрое выше, чем у женщин, в возрасте 50–59 лет – вдвое, а после 70 лет частота атеросклероза и ИБС становится одинаковой у обоих полов [19]. Немало также сообщений о том, что в общей популяции людей 85–90% пациентов с ИБС имели в молодом возрасте хотя бы один традиционный фактор риска развития ССЗ [1]. Полагают, что наличие даже одного из факторов риска увеличивает смертность мужчин в возрасте 50–69 лет в 3,5 раза, а сочетанное действие нескольких факторов риска – в 5–7 раз [19].

В недавно опубликованном исследовании анализировались факторы риска развития ССЗ у лиц с ВИЧ-инфекцией [20]. В этой работе средний возраст пациентов составил $47,23 \pm 9,36$ года, и поэтому

42,25% участников исследования уже входили в зону риска развития ИБС только по возрасту [20]. Некоторые факторы риска ИБС, такие как курение, ожирение, гиперхолестеринемия, АГ и метаболический синдром широко распространены в популяции людей среднего возраста [8, 16]. Следовательно, атеросклеротический процесс при ВИЧ-инфекции с возрастом прогрессирует, а факторы риска развития ССЗ становятся более выраженными. С другой стороны, увеличение продолжительности жизни и антиретровирусная терапия при ВИЧ-инфекции вносят дополнительный вклад в прогрессирование атеросклероза, ИБС и других ССЗ [3, 17].

Пол и ВИЧ-инфекция как факторы риска ИБС

Преобладание ИБС среди лиц мужского пола признается всеми исследователями. Половые различия особенно резко выступают в молодом возрасте, убывая с годами, а в пожилом возрасте люди обоих полов страдают ИБС одинаково часто. У женщин до 40 лет, страдающих за грудиной болями, выраженный атеросклероз выявляется крайне редко, и даже в возрасте 41 года – 60 лет атеросклеротические изменения у женщин встречаются почти в 3 раза реже, чем у мужчин [18]. По данным отдельных исследователей, риск развития ССЗ в возрасте 40 лет у мужчин значительно выше, чем у женщин (49% – мужчины, 32% – женщины) [21]. В частности, у лиц мужского пола риск развития ИБС в 2–5 раз выше, а риск инсульта – в 1,25 раз выше, чем у женщин [21].

В одном из крупных исследований в возрасте 30–39 лет атеросклероз коронарных артерий был выявлен у 5% мужчин и у 0,5% женщин в популяции с ВИЧ [22]. По данным отдельных работ, в подгруппе пациентов с ХСН и ВИЧ-инфекцией лиц мужского пола было достоверно больше, чем женского [17]. В последние годы среди пациентов, подвергшихся ЧКВ, стали чаще встречаться лица с ВИЧ-инфекцией,

при этом у них преобладала патология коронарных артерий [23]. Женщины с ВИЧ, по-видимому, реже, чем мужчины, получают интервенционные кардиологические процедуры [24]. В публикации, обобщающей результаты 39 исследований, посвященных изучению ССЗ у женщин, живущих с ВИЧ, продемонстрировано преобладание сердечно-сосудистых факторов риска [25]. Если учитывать результаты некоторых исследований по факторам риска развития ИБС в популяции людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, то следует отметить, что у женщин по сравнению с мужчинами интенсивность системной иммунной активации и воспаления была значительно выше [26]. Полагают, что увеличение сердечно-сосудистого риска у лиц женского пола в условиях ВИЧ-инфекции может быть связано с изменением метаболизма жирных кислот.

В последние годы возрос интерес исследователей к факторам риска развития ССЗ у женщин с ВИЧ-инфекцией. В работе M.J. Glesby et al. в 2018 г. изучены кардио-метаболические факторы среди 244 женщин с ВИЧ-инфекцией [27]. Так, распространенность курения и СД отмечалась в 59,8% и 14,3% случаев соответственно. Авторы показали, что наличие абдоминального висцерального жира у женщин с ВИЧ-инфекцией повышает частоту выявлений атеросклероза сонных артерий [27].

Фенотипы перераспределения жира, характеризующиеся увеличением висцеральной жировой ткани, могут быть связаны со структурной перестройкой артерий эластического типа и воспалением при ВИЧ-инфекции. Эти сведения были получены в исследовании S. Srinivasa et al. в 2019 г. с включением 155 пациентов, страдающих ВИЧ [28].

Дислипидемия и ВИЧ-инфекция как факторы риска ИБС

В начале XX в. российский и советский патолог Н.Н. Аничков впервые показал, что в основе атеросклеротических измене-

ний артерий лежит инфильтрация липидов в стенку сосуда. Н.Н. Аничковым подробно изучены стадии развития, прогресса и обратного развития атеросклеротических бляшек. Нужно сказать, что еще тогда атеросклероз был впервые представлен как системное заболевание, обусловленное различными, нередко сочетанными факторами риска. В работе А.Е. Chauffard и G. Stern 1911–1920 гг. сообщалось о наличии взаимосвязи между инфекционными агентами и гиперхолестеринемией. В 1974 г., в июльском номере *American Journal of Cardiology*, была опубликована статья об изменении кровотока в коронарных артериях под воздействием прогрессирующего их сужения, то есть атеросклероза. При этом уменьшение диаметра просвета коронарных артерий на 50% и более ограничивала максимальную способность сосудов к расширению, при 85% и более – уже ограничивала коронарный кровоток в состоянии покоя [29]. В настоящее время в интервенционной кардиологии атеросклеротическое сужение просвета коронарных артерий более чем на 50% определяется как гемодинамически значимый стеноз, а сужение просвета сосуда более 85% рассматривается как критически значимый стеноз, вызывающий ишемию [30].

Как в общей популяции, так и у людей с ВИЧ-инфекцией, патофизиологические процессы формирования атеросклеротических бляшек берут начало с дисфункции эндотелия. Изменения регуляции сосудистого тонуса, активности тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и тромбоз, являются патогенетическими механизмами ИБС у пациентов с обструктивным атеросклерозом или без него. Выраженность снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) тесно связана с атеросклерозом и может определить прогрессирование воспалительного процесса у ВИЧ-инфицированных [25]. Низкие значения ХС ЛВП связаны с низким уровнем CD4+ лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой [26]. Давно известна атеропро-

тективная роль ХС ЛВП, однако имеется также предположение, что ЛВП обладают еще и противовоспалительным эффектом. Было показано, что ЛВП воздействуют на фактор активации транскрипции-3 (ATF-3, Activating Transcription Factor), в результате чего блокируются Toll-подобные рецепторы макрофагов и тем самым снижается выработка провоспалительных цитокинов [31]. В работе Н. Rose et al. установлено, что ВИЧ вызывает снижение уровня ХС ЛВП [32]. Последующие исследования, в которых изучалась взаимосвязь между дислипидемией и факторами риска ССЗ у лиц с ВИЧ-инфекцией, свидетельствуют о резком снижении уровня ХС ЛВП после прекращения приема антиретровирусных препаратов [33]. Атеросклеротические поражения артерий при ВИЧ-инфекции могут быть вызваны не только прямым повреждающим действием вируса, но и влиянием вторичной инфекции, приводящей к развитию атеросклеротической бляшки в артериях, а также применения антиретровирусных препаратов, обладающих токсическими действиями. Как наличие ВИЧ-инфекции, так и прием антиретровирусных препаратов, являются факторами риска развития субклинических форм распространенного атеросклероза коронарных артерий [25]. В одном опубликованном исследовании показана частота развития атеросклероза в коронарных артериях среди мужчин, инфицированных ($n = 618$) и не инфицированных ВИЧ ($n = 383$) в возрасте от 40 до 70 лет без ЧКВ в анамнезе [34]. Так, связь между ВИЧ-инфекцией и всеми видами атеросклеротической бляшки или некальцифицированными бляшками коронарных артерий оставалась значительной после корректировки по факторам риска ИБС [34]. Протяженность некальцифицированных бляшек коронарной артерии у ВИЧ-инфицированных мужчин была больше после корректировки по факторам риска ИБС. Также в этой группе пациентов чаще выявлялся более чем 50% стеноз коронарных артерий. Нужно отметить, что

длительный прием антиретровирусных препаратов и более низкий показатель CD4+ лимфоцитов были связаны с атеросклеротическими бляшками коронарных артерий более чем в 50% случаев [34]. В исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными после 3 лет наблюдения единственными независимыми факторами рецидива острого коронарного синдрома оставались ВИЧ-статус и уровни липидов [8]. Показано, что на фоне антиретровирусной терапии лечение ингибиторами протеаз способствует развитию в 37% случаев атерогенной дислипидемии и формированию атеросклеротических бляшек в сонных артериях [35]. Тогда как у лиц с ВИЧ-инфекцией, находящихся на антиретровирусной терапии и имеющих низкую вирусную нагрузку, отмечалось отсутствие атеросклеротических бляшек в сонных артериях [36]. Известные представители антиретровирусных препаратов, нуклеозидные аналоги обратной транскриптазы, своими метаболитами также провоцируют развитие атерогенной дислипидемии. Между тем незначительное назначение статинов лицам с ВИЧ-инфекцией, находящимся на антиретровирусной терапии ингибиторами протеазы, увеличивает риск ССЗ. В одномоментном исследовании 2019 г. A.G. Silva et al. показано, что среди 71 пациента с ВИЧ-инфекцией наличие гипертриглицеридемии выявлялось в 57,74% случаев, а частота субклинического атеросклероза – в 39,4% случаев [20]. Стоит отметить, что обследованные пациенты не имели симптомов ССЗ, а медиана длительности ВИЧ-инфекции составляла 12 лет. В этом исследовании (с участием 71 пациента с ВИЧ-инфекцией) метаболический синдром по критерию IDF (International Diabetes Federation) регистрировался в 45,07%, увеличение окружности талии – 71,80%, дислипидемия 74,6% и отсутствие физической активности – в 64,78% случаев [20]. Есть сведения, что наиболее часто поражаемыми сосудами у лиц с ВИЧ являются подключичная артерия,

аортоподвздошный и бедренно-подколенный сегменты [37].

Риск рецидива инфаркта миокарда у пациентов с ВИЧ, страдающих острым коронарным синдромом, хорошо известен, но имеются ограниченные данные о потенциальных различиях в атеросклеротических бляшках у них по сравнению с пациентами, не являющимися ВИЧ-инфицированными. Так, в одном многоцентровом исследовании подтверждено, что у лиц с ВИЧ-инфекцией выявляется высокая частота некальцифицированных атеросклеротических бляшек, которая сочетается с худшим прогнозом, включая сердечно-сосудистые события и рецидив острого коронарного синдрома [38]. В метаанализе, включавшем 518 пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных с впервые установленным диагнозом ССЗ, сообщалось об относительно невысокой частоте выявляемости у них острого коронарного синдрома [38]. Показано, что по сравнению с неинфицированными людьми, лицам с ВИЧ-инфекцией после острого коронарного синдрома реже назначаются статины высокой интенсивности (15% против 45), что не способствует снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) через 6 мес после коронарного события [39]. Имеются данные о том, что назначение аторвастатина (40 мг в день) на фоне антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных приводит к снижению тяжести эндотелиального воспаления, а также препятствует ее дисфункции [40]. Увеличение риска смертности лиц с ВИЧ-инфекцией от ССЗ, прервавших антиретровирусную терапию, получено в ряде исследований [14]. У 60% молодых людей, умерших в результате несчастного случая, суицида или убийства уже имелись атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, но никогда не было проявлений клинической ИБС [41]. Прогрессирование атеросклероза связано с хроническим повышением уровня интерлейкина (IL)-6, причем последний может

рассматриваться как количественный маркер и показатель эффективности лечения атеросклероза [42]. Повышение концентрации IL-6 у лиц с ВИЧ-инфекцией продемонстрировано в недавно проведенном исследовании [43]. Возникновение дислипидемии у лиц с ВИЧ-инфекцией сопровождается увеличением вирусной нагрузки и является маркером прогрессирования оппортунистических и ССЗ [3,4].

Имеются сведения о том, что каждая пятая смерть среди ВИЧ-позитивных взрослых обусловлена ИБС [44]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции увеличивается число атеросклеротических бляшек, повышается и степень стенозирования просвета коронарных артерий, во многом определяющая тяжесть клинических проявлений и течение ИБС. Известно, что атеросклеротические бляшки склонны к разрыву в местах скопления макрофагов. Тогда как уменьшение числа макрофагов ассоциируется со стабилизацией атеросклеротической бляшки, обусловленной повышением активности металлопротеиназ и снижением интенсивности разрушения коллагена [45]. При этом морфологические изменения отражают процесс активации каскада каспаз. У лиц с ВИЧ-инфекцией вирус активирует фермент каспазу-1, который запускает внутри клетки синтез и секрецию цитокинов [46]. Возможно, вирусные антигены индуцируют гибель макрофагов, опосредованную активацией каспазы-1, с одной стороны, и провоспалительной запрограммированной гибелью клеток – с другой. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что в основе уменьшения количества Т-лимфоцитов CD4+ при ВИЧ-инфекции также лежит пироптоз [47]. Не менее важно отметить, что при гибели CD4+лимфоцитов по типу пироптоза из нее высвобождаются сильные провоспалительные факторы (дезоксирибонуклеиновая кислота, аденозинтрифосфат, рибонуклеиновая кислота, жирные кислоты, белки теплового шока, простагландины и лейкотриены). В лите-

ратуре обсуждаются различные независимые механизмы индукции пироптоза и активации прокаспазы-1 с участием мультипротеиновых комплексов – инфламмасом [48]. Вместе с тем, большинство инфламмасом содержат каспазу-1. Несомненный интерес представляет также тот факт, что инфламмасы являются ключевыми регуляторами секреции IL-1 β и IL-18. Можно полагать, что в будущем инфламмазома-зависимая воспалительная реакция при дестабилизации атеросклеротической бляшки у лиц с ВИЧ-инфекцией может выйти на передний план. На протяжении последних лет пироптоз достаточно активно изучался как патоген-активируемая гибель клетки [49]. Сегодня появились убедительные доказательства участия каспазы-1 в развитии острой формы ИБС и других атеросклеротических заболеваний [49].

В последние годы накопились данные, свидетельствующие о ключевом значении каспаз 8, 9 и 3 в процессе апоптоза [50]. В ряде исследований показано, что в неизменной клетке каспазы присутствуют в виде неактивных проферментов [50]. После первоначального повреждения эндотелиальных клеток сосудистой стенки моноциты адгезируются к фибронектину эндотелия через CD11/CD18 интегрины [51]. Начало воспалительного процесса влечет за собой усиление аккумуляции липидов. В ответ происходят нарушения окислительно-восстановительной функции клеток эндотелия и изменения экспрессии молекул адгезии, таких как ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) и MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) [50]. В настоящее время много исследований посвящено важной роли окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у лиц с ВИЧ-инфекцией [52]. В процессе повреждения эндотелия сосудов активными формами кислорода участвуют супероксид, перекись водорода и гидроксильный радикал. Нужно отметить, что сердечно-сосудистая система наиболее предрасположена к окислительному стрессу. Длитель-

ное накопление свободных радикалов приводит к окислению липидов, усиливает дисфункцию эндотелия, а также повышает жесткость сосудов [53]. С другой стороны, в условиях окислительного стресса наблюдается прогрессирование ВИЧ-инфекции. Молекулярно-клеточные механизмы влияния окислительного стресса на развитие атеросклероза при ВИЧ-инфекции детально приведены в исследовании А. Kearns et al. [54].

Патогенез атеросклероза при ВИЧ-инфекции на сегодняшний день изучен недостаточно. Вероятнее всего, речь может идти о мультифакториальных механизмах развития ИБС при ВИЧ-инфекции. В связи с этим в последние годы внимание исследователей привлекает процесс аутофагии, который при вирусной инфекции может выполнять функцию механизма надзора [55]. Посредством аутофагии, в котором участвуют более 30 различных белков, задействованных на разных стадиях и выполняющих определенные функции, клетки способны утилизировать собственные органеллы, макромолекулы и патогены [55]. Важно подчеркнуть, что ряд РНК-вирусов способны нейтрализовать или использовать аутофагический процесс с целью изменения клеточной физиологии и метаболизма в пользу облегчения собственной репликации. Оценка роли аутофагии на разных стадиях ВИЧ-инфекции представляется противоречивой, поскольку в некоторых случаях этот процесс играет защитную роль, а в других случаях может способствовать развитию и прогрессированию патологии [55]. По-видимому, нарушения процессов аутофагии при ВИЧ-инфекции способствуют гиперцитокинемии и прогрессированию атеросклероза, в связи с чем раскрытие механизмов регуляции аутофагии при хронической инфекции, как считают исследователи, может послужить основой для разработки новых лекарственных препаратов, снижающих сердечно-сосудистый риск. Следует отметить, что механизмы, лежащие в основе патогенеза

ВИЧ-инфекции и атеросклероза, тесно связаны с апоптозом неинфицированных лимфоцитов, который приводит к прогрессированию заболевания и возникновению клинической симптоматики ИБС. В литературе имеются сведения, что не более 1% погибших Т-лимфоцитов несут в себе ВИЧ, на остальные 99% приходится свободные от вируса CD4+ лимфоциты или так называемые bystandercells [56].

Воспаление и активация иммунной системы как факторы риска ИБС

Дополнительными факторами риска развития ИБС при ВИЧ-инфекции являются генетические факторы, вирусная нагрузка, антиретровирусная терапия, повышенные уровни липопротеина(а) и фибриногена крови, гипотиреоз, заболевания пародонта и почек, психосоциальные факторы, злоупотребление алкоголем, употребление кокаина, опиатов и снижение числа CD4+ лимфоцитов [3, 4]. При ВИЧ-инфекции функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. Общеизвестно, что эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска ССЗ, в том числе при ВИЧ-инфекции. Механизмы иммунной активации и сопутствующего ей системного воспаления вследствие влияния ВИЧ на эндотелиальную функцию прослеживаются на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Вместе с тем остаточная иммунная активация и прокоагулянтный статус при ВИЧ-инфекции также служат дополнительными факторами риска ССЗ. В результате иммунной активации и воспаления наблюдаются повышение продукции активных форм кислорода, эндотелина-1 и снижение продукции оксид азота (NO) эндотелием. В норме NO является сильным эндогенным вазодилататором и диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов, тем самым тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию и адгезию тромбоцитов, ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных

клетках. Кроме того, NO предотвращает процесс окисления ХС ЛНП [3, 4]. Атеросклероз, системное воспаление и накопление комплементов в сосудистой стенке приводят к повышению жесткости артерий. В когортном исследовании с участием 566 пациентов с ВИЧ-инфекцией оценивались факторы риска ССЗ и скорость пульсовой волны на аорте [57]. Установлено, что у лиц с ВИЧ-инфекцией (большинство из них находилось на антиретровирусной терапии) показатели распространенности АГ, курения и скорости пульсовой волны на аорте были достоверно выше. Полагают, что повышение жесткости сосудов у лиц с ВИЧ-инфекцией тесно связано с низким уровнем CD4+ лимфоцитов [57]. Выдвигается гипотеза о том, что даже на фоне антиретровирусной терапии сохраняется субклиническое воспаление, что поддерживает дисфункцию эндотелия и структурную перестройку сосудов. По-видимому, ускорение атеросклероза, связанное с воспалением у лиц с ВИЧ-инфекцией на фоне низкого уровня CD4+ лимфоцитов, объясняется воспалительным фенотипом и изменением сосудистой стенки. Во время ВИЧ-инфекции неконтролируемая репликация вируса приводит к прогрессирующему снижению уровня CD4 + лимфоцитов, а также росту системного воспаления и иммунной активации. Целесообразно отметить, что главным результатом проведения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции является подавление репликации вируса и восстановление численности CD4+ лимфоцитов, что сопровождается снижением риска развития оппортунистических и ССЗ. Как полагают некоторые исследователи, примерно у 20% больных ВИЧ-инфекцией на фоне низкой вирусной нагрузки отмечается нарушение регенерации иммунокомпетентных клеток «иммунологические неответчики» [58]. Причиной развития дискордантного иммунологического ответа на терапию могут быть как усиление гибели, так и уменьшение образования CD4+ лимфоцитов [58].

При ВИЧ-инфекции у лиц, иммунологических неотвечиков, наблюдается усиленная пролиферация лимфоцитов, повышенная иммунная активация, сокращение времени жизни CD4+ лимфоцитов, а состояние их иммунной системы характеризуется более яркими проявлениями истощения и старения. Это приводит к раннему и частому появлению не только СПИД-ассоциированных заболеваний, вероятно, что ССЗ обусловлены развитием выраженного системного воспаления. Как правило, эти пациенты с ВИЧ-инфекцией погибают от ССЗ чаще в молодом и среднем возрасте в сравнении с общей популяцией [4, 5]. По-видимому, это связано с тем, что у лиц с ВИЧ-инфекцией наблюдается раннее «старение сосудов» на фоне вирус-индуцированного воспаления и метаболических изменений [4, 5]. Было показано, что при ВИЧ-инфекции под влиянием хронического употребления опиатов усиливается системный воспалительный ответ [59]. Кроме того, воспалительные изменения в эндотелии стимулируются цитокинами, экспрессируемыми на иммунных клетках. Таким образом, сосудистая эндотелиальная дисфункция и воспаление играют центральную роль в патогенезе атеросклероза. Возможно, ВИЧ-ассоциированный гликопротеин gp 120 может индуцировать апоптоз гладкомышечных клеток посредством контролируемого митохондриями пути через активацию воспалительных цитокинов 21 [8]. Есть данные, что у лиц с ВИЧ-инфекцией воспаление и активация иммунной системы являются важными факторами риска возникновения рестеноза после установки стента [60]. Следует подчеркнуть, что частота серьезных неблагоприятных сердечных событий после шунтирования коронарных артерий может быть выше в популяции людей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с неинфицированными людьми.

Среди факторов, отрицательно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз при ВИЧ-инфекции, важную роль играет развитие хронического воспалительного про-

цесса. В условиях ВИЧ-инфекции, циркулирующие в крови антигены вируса, такие как tat, gp 120, nef и vpr, приводят к увеличению экспрессии фактора некроза опухоли (tumornecrosisfactor – TNF), а также индуцируют запрограммированную гибель Т-лимфоцитов. Ранее М.М. Lederman и L. Margolis в обзорном исследовании «The lymph node in HIV pathogenesis» показали роль цитокинов в организации и регуляции иммунного ответа при ВИЧ-инфекции [61]. При этом наибольшее внимание было уделено IL 1β, -2, -15. В частности, IL-4, IL-6 и IL-10, как выяснилось, стимулируют гуморальное звено иммунного ответа. Примечателен тот факт, что IL-4 угнетает экспрессию на поверхности Т-лимфоцитов корцепторов к ВИЧ, снижая тем самым возможность проникновения вируса в клетку [62]. В то же время показано, что недостаточная выработка IL-4 приводит к усилению репликации ВИЧ [62]. Что касается IL-10, то он, оказывается, играет защитную роль, противодействуя прогрессированию ВИЧ-инфекции путем ингибирования продукции IL-6, который стимулирует репликацию ВИЧ. Это подтверждается данными об ассоциации повышенных концентраций IL-10 с низкой репликацией ВИЧ. Следует также подчеркнуть, что повышение уровня провоспалительных цитокинов является независимым фактором, способствующим увеличению жесткости сосудов.

Обсуждая факторы риска ИБС в популяции людей с ВИЧ-инфекцией, важно отметить роль бактерий, которые живут в толстом кишечнике человека. Не так давно выяснилось, что микробиота кишечника задействована в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, АГ и ССЗ [63]. Люди, живущие с ВИЧ, имеют более высокий риск развития висцерального ожирения с сопутствующим ухудшением сердечно-сосудистого риска. L. Gogokhia et al. в 2020 г. проанализировали микробиоту кишечника (секвенирование 16S рибосомальной дезоксирибонуклеиновой кислоты) и маркеры системного воспаления

(sCD14, IL-6, лептин, адипонектин и др.) у лиц с ВИЧ-инфекцией при наличии у них висцерального и общего ожирения, а также повышенного индекса массы тела (ИМТ) [64]. Установлено, что бактериальное разнообразие было существенно ниже у лиц с ВИЧ-инфекцией и наличием висцерального и общего ожирения, а состав кишечной микробиоты достоверно отличался от такового у пациентов, имеющих низкие показатели ИМТ [64]. В этом исследовании ожирение и масса висцерального жира при ВИЧ-инфекции в целом было связано с дисбиотической кишечной микробиотой, что может быть связано с повышенным воспалительным состоянием [64]. Более высокие уровни некоторых маркеров воспаления, включая IL-6 и растворимые рецепторы TNF α -1 и α -2, были связаны с атеросклерозом коронарных артерий у лиц с ВИЧ-инфекцией [64]. Артериальное воспаление, оцениваемое с помощью фтордезоксиглюкозной позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии, было выше в условиях ВИЧ [65]. D.A. Duprez et al. показано, что у лиц с ВИЧ-инфекцией и ССЗ содержание маркеров воспаления, таких как IL-6, С-реактивный белок (СРБ) и D-димер, также было достоверно выше [33]. Выше была и частота встречаемости факторов риска ССЗ. СРБ вызывает повреждение эндотелия и является независимым фактором риска ССЗ [1]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов (IL-6, TNF), а также регулируя фагоцитоз макрофагами ХС ЛНП в пределах атеросклеротической бляшки. Недавнее исследование показало, что у пациентов, принимавших на протяжении не менее 73 мес антиретровирусные препараты, уровень СРБ существенно снизился, в то время как более короткий курс (96 нед) подобного эффекта не оказывал [66]. Следует отметить, что причиной развития острого коронарного синдрома у лиц с ВИЧ-инфекцией

может быть лекарственно-индуцированный васкулит коронарных артерий, который часто развивается на фоне терапии абакавиром. Увеличение риска ИБС на фоне антиретровирусной терапии получено по результатам многоцентрового исследования DAD [12], где отмечено повышение относительного риска возникновения инфаркта миокарда у ВИЧ-инфицированных в течение первых 7 лет антиретровирусной терапии. При детальном анализе данных этого когортного исследования установлено, что повышение риска инфаркта миокарда связано в основном с применением лишь некоторых антиретровирусных препаратов, таких как индинавир и абакавир [67].

При ВИЧ-инфекции депрессия и тревога вносят существенный вклад в развитие ИБС и увеличение риска смерти [68]. При отсутствии лечения людей с ВИЧ и депрессией увеличиваются вирусные нагрузки даже при высокой приверженности к антиретровирусной терапии [69]. Патологическими механизмами взаимосвязи депрессии с ССЗ считаются нарушения в свертывающей системе крови, такие как дефекты физиологических характеристик тромбоцитов (повышенная реактивность), гиперфибриногенемия, гиперкальциемия, которые предрасполагают к вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию [69]. Кроме того, при депрессии повышается уровень кортизола, что приводит к метаболическому синдрому и АГ, являющимся факторами риска развития ССЗ.

Заключение

В момент инициации антиретровирусной терапии многие лица с ВИЧ-инфекцией уже имеют несколько факторов риска ИБС, такие как возраст, курение, ожирение, дислипидемия, АГ и метаболический синдром. Выявление и коррекция (или устранение) факторов риска ИБС у лиц с ВИЧ-инфекцией способствуют снижению сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

Литература

1. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018; 58 (10): 53–8. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184
2. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets. *Global AIDS Update*. <http://www.unaids.org> (дата обращения 27.12.2017).
3. Якушин С.С., Филиппов Е.В. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения. *Клиническая*. 2011; 5 (2): 6–12. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-6-12
4. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 9 (1): 55–64. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64
5. Lerner A.M., Eisinger R.W., Fauci A.S. Comorbidities in Persons With HIV: The Lingering Challenge. *JAMA*. 2020; 323 (1): 19–20. DOI: 10.1001/jama.2019.19775
6. Smith C.J., Ryom L., Weber R., Morlat P., Pradier C., Reiss P. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384 (9939): 241–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8
7. Triant V.A. Epidemiology of Coronary Heart Disease in HIV Patients. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2014; 15 (1): S1–8.
8. Barbaro G., Barbarini G. Human immunodeficiency virus & cardiovascular risk. *The Indian Journal of Medical Research*. 2011; 134: 6: 898–903. DOI: 10.4103/0971-5916.92634
9. Hsue P.Y., Lo J.C., Franklin A., Bolger A.F., Martin J.N. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004; 109 (13): 1603–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124480.32233.8A
10. Erqou S., Lodebo B.T., Masri A., Altibi A.M., Echouffo-Tcheugui J.B., Dzudie A. et al. Cardiac dysfunction among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Heart Failure*. 2019; 7 (2): 98–108. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.10.006
11. Barbaro G., Barbarini G., Pellicelli A.M. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344 (23): 1799–800. DOI: 10.1056/NEJM200106073442316
12. Freiberg M.S., Chang C.C., Kuller L.H., Skanderson M., Lowy E., Kraemer K.L. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med*. 2013; 173: 614–22. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3728
13. Currie P.F., Jacob A.J., Foreman A.R., Elton R.A., Brettle R.P., Boon N.A. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ*. 1994; 309: 6969: 1605–7.
14. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Губа З.В., Плавинский С.Л., Рассохин В.В., Беляков Н.А., и др. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть II. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7 (4): 52–63. DOI: 10.22328/2077-9828-2015-7-4-5-8
15. Hsue P.Y., Waters D.D. Heart failure in persons living with HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2017; 12 (6): 534–9. DOI: 10.1097/COH.0000000000000409
16. Friberg M.S., Chang C.H., Skanderson M. 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 (5): 536–46. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0264
17. Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (11): 148–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154
18. Yusuf S., Hawken S., Öunpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
19. Tonen-Wolyec S., Bouassa R.S.M., Batina-Agasa S., Tepungipame A.T., Tshilumba C.K., Bélec L. et al. Sociodemographic characteristics of adolescents preferring home-based HIV self-testing over facility-based voluntary counseling and testing: a cross-sectional study in Kisangani, Democratic Republic of the Congo. *International Journal of STD & AIDS*. 2020. DOI: 10.1177/0956462419898616
20. Silva A.G., Paulo R.V., Silva-Vergara M.L. Subclinical carotid atherosclerosis and reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients. *Arquivos brasileiros de Cardiologia*. 2019. AHEAD. DOI: 10.5935/abc.20190227
21. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 84–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2010-2-84-91
22. Panhwar M.S., Mansoor E., Al-Kindi S.G., Sinh P., Katz J., Oliveira G.H. et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019; 6 (25): 1080–7. DOI: 10.1093/ibd/izy354
23. Barbaro G., Silva E.F.R. Cardiovascular complications in the acquired immunodeficiency syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009; 55 (5): 621–30. DOI: 10.1590/S0104-42302009000500031

24. Hatleberg C.I., Ryom L., El-Sadr W., Mocroft A., Reiss P., De Wit S. et al. Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D: A: D) Study Group. Gender differences in the use of cardiovascular interventions in HIV-positive persons; the D: A: D Study. *J Int AIDS Soc.* 2018; 21: e25083. DOI: 10.1002/jia2.25083
25. Solomon D., Sabin C.A., Mallon P. Cardiovascular disease in women living with HIV: Anarrative review. *Maturitas.* 2018; 108: 58–70. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.11.012
26. Raghavan A., Rimmelin D., Fitch K., Zanni M. Sex differences in select Non-communicable HIV-associated comorbidities: exploring the role of systemic immune activation/inflammation. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017; 14 (6): 220–8. DOI: 10.1007/s11904-017-0366-8
27. Glesby M.J., Hanna D.B., Hoover D.R., Pawinski R., Zeller K., Moodley P. et al. Abdominal fat depots and subclinical carotid artery atherosclerosis in women with and without HIV infection. *J Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 77 (3): 308–16. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001606
28. Srinivasa S., Fitch K.V., Torriani M., Zanni M.V., Defilippi C., Christenson R. et al. Relationship of visceral and subcutaneous adipose depots to markers of arterial injury and inflammation among individuals with HIV. *Aids.* 2019; 33 (2): 229–36. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002060
29. Gould K.L., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34 (1): 48–55. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90092-7
30. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A., Mehran R. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart. *Circulation.* 2016; 134 (10): e123–55. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404
31. De Nardo D., Labzin L., Kono H., Seki R., Schmidt S.V., Beyer M., Vogelhuber J. High density lipoprotein mediates anti-inflammatory transcriptional reprogramming of macrophages via the transcriptional repressor ATF3. *National Immunology.* 2014; 15 (2): 152–60. DOI: 10.1038/ni.2784
32. Rose H., Hoy J., Woolley I., Tchoua U., Bukrinsky M., Dart A., Sviridov D. HIV infection and highdensity lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis.* 2008; 199 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.018
33. Duprez D.A., Neuhaus J., Tracy R., Kuller L.H., Deeks S.G., Orkin C. et al. INSIGHT SMART Group. N-terminal-proB-type natriuretic peptide predicts cardiovascular disease events in HIV-infected patients. *AIDS.* 2011; 25 (5): 651–7. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834404a1
34. Post W.S., Budoff M., Kingsley L., Palella, F.J., Jr., Witt M.D., Li X., Jacobson L.P. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160 (7): 458–67. DOI: 10.7326/M13-1754
35. Salmazo P.S., Bazan S.G.Z., Shiraishi F.G., Bazan R., Okoshi K., Hueb J.C. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 110 (5): 402–10. DOI: 10.5935/abc.20180058
36. Muccini C., Galli L., Poli A., Carbone A., Maillard M., Giusti M.C., Lazzarin A. Hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk of carotid atherosclerosis in HIV-infected patients on virological suppression. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 79 (5): 617–23. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001854
37. Pillay B., Ramdial P.K., Naidoo D.P., Sartorius B., Singh D. Endovascular therapy for large vessel vasculopathy in HIV-infected patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 52 (3): 343–51. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.06.007
38. Cerrato E., D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Calcagno A., Frea S., Grosso Marra W., Presutti D. 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
39. Boccara F., Basilua J.M., Mary-Krause M., Lang S., Teiger E., Steg P.G. et al. PACS-HIV Investigators (Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients). Statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol reduction in HIV-infected individuals after acute coronary syndrome: results from the PACS-HIV lipids substudy. *Am Heart J.* 2017; 183: 91–101. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.10.013
40. DeFilippi C., Christenson R., Joyce J. Brief Report: Statin Effects on Myocardial Fibrosis Markers in People Living With HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 78 (1): 105–110. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001644
41. McGill H.C., Jr., McMahan C.A., Zieske A.W., Tracy R.E., Malcom G.T., Herderick E.E. et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000; 102 (4): 374–9. DOI: 10.1161/01.CIR.102.4.374
42. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K., Furukado S., Yamagami H., Yagita Y. et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke.* 2014; 45 (10): 2924–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005991
43. Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М. Оценка показателей хронического системного воспаления у больных ВИЧ-ин-

- фекцией, употребляющих опиаты. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018; 10 (2): 90–5. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-90-95
44. Мудрицкая Т.Н., Турна Э.Ю., Захарова М.А., Григоренко Е.И. Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции. *Крымский терапевтический журнал*. 2014; 2: 82–8.
45. Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40 (1): 20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802
46. Tajbakhsh A., Kovanen P.T., Rezaee M., Banach M., Moallem S.A., Sahebkar A. Regulation of efferocytosis by caspase-dependent apoptotic cell death in atherosclerosis. *Internat. J. Biochem. & Cell Biol.* 2020; 120: 105684. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105684
47. Doitsh G., Cavrois M., Lassen K.G., Zepeda O., Yang Z., Santiago M.L., Greene W.C. Abortive HIV infection mediates CD4 T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue. *Cell*. 2010; 143 (5): 789–801. DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.001
48. Lamkanfi M., Dixit V. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014; 157 (5): 1013–22. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.007
49. Варганын А.А., Косоруков В.С. Пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология*. 2020; 13 (2): 129–35. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-129-135
50. Yuan Y.Y., Xie K.X., Wang S.L., Yuan L.W. Inflammatory caspase-related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Rep.* 2018; 6 (3): 167–76. DOI: 10.1093/gastro/goy011
51. Kesavardhana S., Malireddi R.K.S., Kanneganti T.D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Ann. Rev. Immunol.* 2020; 38: 567–95. DOI: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439
52. Miranda Pérez A.A., Gutiérrez Pérez M.E., Urraza Robledo A.I., Delgadillo Guzmán D., Ruíz Flores P., López Márquez F.C. Klotho-HIV and Oxidative Stress: The Role of Klotho in Cardiovascular Disease Under HIV Infection – A Review. *DNA Cell. Biol.* 2020. DOI: 10.1089/dna.2020.5444
53. Martínez-Ayala P., Alanis-Sánchez G.A., Gonzalez-Hernández L.A., Álvarez-Zavala M., Cabrera-Silva R.I., Andrade-Villanueva J.F., et al. Aortic stiffness and central hemodynamics in treatment naive HIV infection: *A cross-sectional study*. 2020.
54. Kearns A., Gordon J., Burdo T.H., Qin X. HIV-1-associated atherosclerosis: unraveling the missing link. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (25): 3084–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.012
55. Yang K., Chi H. Autophagy modulates CD4+ T-cell lineage recommitment upon pathogen infection. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17: 682–3. DOI: 10.1038/s41423-020-0368-0
56. Фрейдлин И.С., Маммедова Дж.Т., Старикова Э.А. Роль аутофагии при инфекциях. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105 (12): 1486–501. DOI: 10.1134/S0869813919120057
57. Kooij K.W., Schouten J., Wit F.W., van der Valk M., Kootstra N.A., Stolte I.G. et al. Difference in aortic stiffness between treated middle-aged hiv type 1–infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 73 (1): 55–62. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001024
58. Шмагель К.В. Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11 (1): 16–30. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30
59. Abner A., Arrighoni F., Luckhurst N., Tinago W., Walker A.S., Heyderman R.S. et al. Inflammatory phenotypes predict changes in arterial stiffness following ART initiation. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa186
60. Schneider S., Spinner C.D., Cassese S., Promny D., Hapfelmeier A., Byrne R.A., Kastrati A. Association of increased CD8+ and persisting C-reactive protein levels with restenosis in HIV patients after coronary stenting. *AIDS*. 2016; 30: 1413–21. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001063
61. Lederman M.M., Margolis L. The lymph node in HIV pathogenesis. *Semin Immunol.* 2008; 20 (3): 187–95. DOI: 10.1016/j.smim.2008.06.001
62. Herbein G., Varin A. The macrophage in HIV-1 infection: from activation to deactivation? *Retrovir.* 2010; 7: 33. DOI: 10.1186/1742-4690-7-33
63. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S., Tercedor-Sánchez L. et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605
64. Gogokhia L., Taur Y., Juluru K., Yagan N., Zhu Y.S., Pamer E., Glesby M.J. Intestinal dysbiosis and markers of systemic inflammation in viscera and generally obese persons living with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020; 83 (1): 81–9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002229
65. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV associated cardiology issues. *World J. Cardiol.* 2010; 2 (3): 53–7. DOI: 10.4330/wjc.v2.i3.53
66. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 7 (2): 148–54. DOI: 10.1007/s11883-005-0038-9
67. Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber R., D'Arminio Monforte A., De Wit S. et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1993–2003.
68. Погосова Г.В., Тихомирова Л.А. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2004; 3: 10–3.
69. Galea J.T., Marhefka S., Cyrus E., Contreras C., Brown B. Novel approach to scale integrated depression and HIV care. *Lancet. HIV*. 2020. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30025-4

References

1. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukyanov M.M., Vernokhaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem: Prevalence and Cardio-Vascular Risk Factors. *Kardiologiya*. 2018; 58 (10): 53–8. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184 (in Russ.).
2. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets. *Global AIDS Update*. <http://www.unaids.org> (дата обращения 27.12.2017).
3. Yakushin S.S., Filippov E.V. HIV infection and cardiovascular complications. *The Clinician*. 2011; 5 (2): 6–12. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-6-12 (in Russ.).
4. Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in HIV patients: an analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 9 (1): 55–64. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64 (in Russ.).
5. Lerner A.M., Eisinger R.W., Fauci A.S. Comorbidities in Persons With HIV: The Lingering Challenge. *JAMA*. 2020; 323 (1): 19–20. DOI: 10.1001/jama.2019.19775
6. Smith C.J., Ryom L., Weber R., Morlat P., Pradier C., Reiss P. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384 (9939): 241–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8
7. Triant V.A. Epidemiology of Coronary Heart Disease in HIV Patients. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2014; 15 (1): S1–8.
8. Barbaro G., Barbarini G. Human immunodeficiency virus & cardiovascular risk. *The Indian Journal of Medical Research*. 2011; 134: 6: 898–903. DOI: 10.4103/0971-5916.92634
9. Hsue P.Y., Lo J.C., Franklin A., Bolger A.F., Martin J.N. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004; 109 (13): 1603–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124480.32233.8A
10. Erqou S., Lodebo B.T., Masri A., Altibi A.M., Echouffo-Tcheugui J.B., Dzudie A. et al. Cardiac dysfunction among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Heart Failure*. 2019; 7 (2): 98–108. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.10.006
11. Barbaro G., Barbarini G., Pellicelli A.M. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344 (23): 1799–800. DOI: 10.1056/NEJM200106073442316
12. Freiberg M.S., Chang C.C., Kuller L.H., Skanderson M., Lowy E., Kraemer K.L. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med*. 2013; 173: 614–22. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3728
13. Currie P.F., Jacob A.J., Foreman A.R., Elton R.A., Brettle R.P., Boon N.A. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ*. 1994; 309: 6969: 1605–7.
14. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Guba Z.V., Plavinsky S.L., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. et al. The causes of unfavorable outcomes among patients taking HAART. Part II. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2015; 7 (4): 52–63. DOI: 10.22328/2077-9828-2015-7-4-5-8 (in Russ.).
15. Hsue P.Y., Waters D.D. Heart failure in persons living with HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2017; 12 (6): 534–9. DOI: 10.1097/COH.0000000000000409
16. Friberg M.S., Chang C.H., Skanderson M. 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 (5): 536–46. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0264
17. Goryacheva O.G., Koziolova N.A., Terekhina N.A. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (11): 148–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154 (in Russ.).
18. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
19. Tonen-Wolyec S., Bouassa R.S.M., Batina-Agasa S., Tepungipame A.T., Tshilumba C.K., Bélec L. et al. Sociodemographic characteristics of adolescents preferring home-based HIV self-testing over facility-based voluntary counseling and testing: a cross-sectional study in Kisangani, Democratic Republic of the Congo. *International Journal of STD & AIDS*. 2020. DOI: 10.1177/0956462419898616
20. Silva A.G., Paulo R.V., Silva-Vergara M.L. Subclinical carotid atherosclerosis and reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients. *Arquivos brasileiros de Cardiologia*. 2019. AHEAD. DOI: 10.5935/abc.20190227
21. Vorob'eva E.N., Shumakher G.I., Khoreva M.A., Osipova I.V. Endothelial dysfunction – a key factor in atherosclerosis pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2010; (2): 84–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2010-2-84-91 (in Russ.).
22. Panhwar M.S., Mansoor E., Al-Kindi S.G., Sinh P., Katz J., Oliveira G.H. et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019; 6 (25): 1080–7. DOI: 10.1093/ibd/izy354
23. Barbaro G., Silva E.F.R. Cardiovascular complications in the acquired immunodeficiency syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009; 55 (5): 621–30. DOI: 10.1590/S0104-42302009000500031

24. Hatleberg C.I., Ryom L., El-Sadr W., Mocroft A., Reiss P., De Wit S. et al. Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D: A: D) Study Group. Gender differences in the use of cardiovascular interventions in HIV-positive persons; the D: A: D Study. *J Int AIDS Soc.* 2018; 21: e25083. DOI: 10.1002/jia2.25083
25. Solomon D., Sabin C.A., Mallon P. Cardiovascular disease in women living with HIV: Anarrative review. *Maturitas.* 2018; 108: 58–70. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.11.012
26. Raghavan A., Rimmelin D., Fitch K., Zanni M. Sex differences in select Non-communicable HIV-associated comorbidities: exploring the role of systemic immune activation/inflammation. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2017; 14 (6): 220–8. DOI: 10.1007/s11904-017-0366-8
27. Glesby M.J., Hanna D.B., Hoover D.R., Pawinski R., Zeller K., Moodley P. et al. Abdominal fat depots and subclinical carotid artery atherosclerosis in women with and without HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 77 (3): 308–16. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001606
28. Srinivasa S., Fitch K.V., Torriani M., Zanni M.V., Defilippi C., Christenson R. et al. Relationship of visceral and subcutaneous adipose depots to markers of arterial injury and inflammation among individuals with HIV. *Aids.* 2019; 33 (2): 229–36. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002060
29. Gould K.L., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34 (1): 48–55. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90092-7
30. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A., Mehran R. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart. *Circulation.* 2016; 134 (10): e123–55. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404
31. De Nardo D., Labzin L., Kono H., Seki R., Schmidt S.V., Beyer M., Vogelhuber J. High density lipoprotein mediates anti-inflammatory transcriptional reprogramming of macrophages via the transcriptional repressor ATF3. *National Immunology.* 2014; 15 (2): 152–60. DOI: 10.1038/ni.2784
32. Rose H., Hoy J., Woolley I., Tchoua U., Bukrinsky M., Dart A., Sviridov D. HIV infection and highdensity lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis.* 2008; 199 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.018
33. Duprez D.A., Neuhaus J., Tracy R., Kuller L.H., Deeks S.G., Orkin C. et al. INSIGHT SMART Group. N-terminal-proB-type natriuretic peptide predicts cardiovascular disease events in HIV-infected patients. *AIDS.* 2011; 25 (5): 651–7. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834404a1
34. Post W.S., Budoff M., Kingsley L., Palella, F.J., Jr., Witt M.D., Li X., Jacobson L.P. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160 (7): 458–67. DOI: 10.7326/M13-1754
35. Salmazo P.S., Bazan S.G.Z., Shiraishi F.G., Bazan R., Okoshi K., Hueb J.C. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 110 (5): 402–10. DOI: 10.5935/abc.20180058
36. Muccini C., Galli L., Poli A., Carbone A., Maillard M., Giusti M.C., Lazzarin A. Hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk of carotid atherosclerosis in HIV-infected patients on virological suppression. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 79 (5): 617–23. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001854
37. Pillay B., Ramdial P.K., Naidoo D.P., Sartorius B., Singh D. Endovascular therapy for large vessel vasculopathy in HIV-infected patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 52 (3): 343–51. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.06.007
38. Cerrato E., D’Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Calcagno A., Frea S., Grosso Marra W., Presutti D. 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
39. Boccaro F., Basilia J.M., Mary-Krause M., Lang S., Teiger E., Steg P.G. et al. PACS-HIV Investigators (Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients). Statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol reduction in HIV-infected individuals after acute coronary syndrome: results from the PACS-HIV lipids substudy. *Am Heart. J.* 2017; 183: 91–101. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.10.013
40. DeFilippi C., Christenson R., Joyce J. Brief Report: Statin Effects on Myocardial Fibrosis Markers in People Living With HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018; 78 (1): 105–110. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001644
41. McGill H.C., Jr., McMahan C.A., Zieske A.W., Tracy R.E., Malcom G.T., Herderick E.E. et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000; 102 (4): 374–9. DOI: 10.1161/01.CIR.102.4.374
42. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K., Furukado S., Yamagami H., Yagita Y. et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke.* 2014; 45 (10): 2924–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005991
43. Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M. Assessment of systemic inflammation markers in

- HIV infected opiate users. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018; 10 (2): 90–5. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-90-95 (in Russ.).
44. Mudritskaya T.N., Turna E.Yu., Zakharova M.A., Grigorenko E.I. The lesion of the cardiovascular system in HIV infection. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2014; 2: 82–88. (in Russ.).
45. Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40 (1): 20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802
46. Tajbakhsh A., Kovanen P.T., Rezaee M., Banach M., Moallem S.A., Sahebkar A. Regulation of efferocytosis by caspase-dependent apoptotic cell death in atherosclerosis. *Internat. J. Biochem. & Cell Biol.* 2020; 120: 105684. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105684
47. Doitsh G., Cavrois M., Lassen K.G., Zepeda O., Yang Z., Santiago M.L., Greene W.C. Abortive HIV infection mediates CD4 T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue. *Cell*. 2010; 143 (5): 789–801. DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.001
48. Lamkanfi M., Dixit V. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014; 157 (5): 1013–22. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.007
49. Vartanyan A.A., Kosorukov V.S. Pyroptosis as inflammatory cell death. *Clinical Oncohematology*. 2020; 13 (2): 129–35. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-129-135 (in Russ.).
50. Yuan Y.Y., Xie K.X., Wang S.L., Yuan L.W. Inflammatory caspase-related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Rep.* 2018; 6 (3): 167–76. DOI: 10.1093/gastro/goy011
51. Kesavardhana S., Malireddi R.K.S., Kanneganti T.D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Ann. Rev. Immunol.* 2020; 38: 567–95. DOI: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439
52. Miranda Pérez A.A., Gutiérrez Pérez M.E., Urraza Robledo A.I., Delgado Guzmán D., Ruíz Flores P., López Márquez F.C. Klotho-HIV and Oxidative Stress: The Role of Klotho in Cardiovascular Disease Under HIV Infection – A Review. *DNA Cell. Biol.* 2020. DOI: 10.1089/dna.2020.5444
53. Martínez-Ayala P., Alanís-Sánchez G.A., Gonzalez-Hernández L.A., Álvarez-Zavala M., Cabrera-Silva R.I., Andrade-Villanueva J.F., et al. Aortic stiffness and central hemodynamics in treatment naive HIV infection: *A cross-sectional study*. 2020.
54. Kearns A., Gordon J., Burdo T.H., Qin X. HIV-1-associated atherosclerosis: unraveling the missing link. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (25): 3084–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.012
55. Yang K., Chi H. Autophagy modulates CD4+ T-cell lineage recommitment upon pathogen infection. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17: 682–3. DOI: 10.1038/s41423-020-0368-0
56. Freidlin I.S., Mammedova Dzh.T., Starikova E.A. The Role of autophagy in infections. *Russian Journal of Physiology*. 2019; 105 (12): 1486–501. DOI: 10.1134/S0869813919120057 (in Russ.).
57. Kooij K.W., Schouten J., Wit F.W., van der Valk M., Kootstra N.A., Stolte I.G. et al. Difference in aortic stiffness between treated middle-aged hiv type 1–infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 73 (1): 55–62. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001024
58. Shmigel K.V. Discordant response of CD4+ T lymphocytes to antiretroviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11 (1): 16–30. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30 (in Russ.).
59. Abner A., Arrigoni F., Luckhurst N., Tinago W., Walker A.S., Heyderman R.S. et al. Inflammatory phenotypes predict changes in arterial stiffness following ART initiation. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa186
60. Schneider S., Spinner C.D., Cassese S., Promny D., Hapfelmeier A., Byrne R.A., Kastrati A. Association of increased CD8+ and persisting C-reactive protein levels with restenosis in HIV patients after coronary stenting. *AIDS*. 2016; 30: 1413–21. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001063
61. Lederman M.M., Margolis L. The lymph node in HIV pathogenesis. *Semin Immunol.* 2008; 20 (3): 187–95. DOI: 10.1016/j.smim.2008.06.001
62. Herbein G., Varin A. The macrophage in HIV-1 infection: from activation to deactivation? *Retrovir.* 2010; 7: 33. DOI: 10.1186/1742-4690-7-33
63. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J., Aragón-Vela J., Muñoz-Quezada S., Tercedor-Sánchez L. et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605
64. Gogokhia L., Taur Y., Juluru K., Yagan N., Zhu Y.S., Pamer E., Glesby M.J. Intestinal dysbiosis and markers of systemic inflammation in viscerally and generally obese persons living with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020; 83 (1): 81–9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002229
65. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV associated cardiology issues. *World J. Cardiol.* 2010; 2 (3): 53–7. DOI: 10.4330/wjc.v2.i3.53
66. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 7 (2): 148–54. DOI: 10.1007/s11883-005-0038-9
67. Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber R., D'Arminio Monforte A., De Wit S. et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1993–2003.
68. Pogosova G.V., Tikhomirova L.A. Depressive disorders and cardiovascular diseases. *Disease Prevention and Health Promotion*. 2004; 3: 10–3 (in Russ.).
69. Galea J.T., Marhefka S., Cyrus E., Contreras C., Brown B. Novel approach to scale integrated depression and HIV care. *Lancet. HIV*. 2020. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30025-4