



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.3.031>
УДК 616.1–052–039.36:616.98:578.828HIV



Козорез Е.И.¹ ✉, Мицура В.М.^{1,2}

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Заболевания сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и механизмы прогрессирования

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.06.2023

Принята: 25.09.2023

Контакты: elena_kozorez@mail.ru

Резюме

ВИЧ-инфекция рассматривается как хроническое контролируемое заболевание. Своевременное назначение антиретровирусной терапии (АРТ) улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациентов. На этом фоне проявляются сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые. В настоящем обзоре обсуждаются возможные механизмы и причины прогрессии сосудистых нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, определяются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от применяемой схемы АРТ и уровня иммуносупрессии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, риск, прогрессирование

Elena I. Kozorez¹ ✉, Viktor M. Mitsura^{1,2}

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Diseases of the Cardiovascular System in HIV-infected Patients: Risk Factors and Mechanisms of Progression

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.06.2023

Accepted: 25.09.2023

Contacts: elena_kozorez@mail.ru

Abstract

HIV infection is considered as a chronic disease that can be controlled. Timely administration of antiretroviral therapy (ART) improves the quality and length of patients' life. Against this

background, concomitant diseases appear, including cardiovascular disorders. This review discusses the possible mechanisms and causes of the progression of vascular disorders in HIV-infected patients, identifies risk factors for cardiovascular diseases, depending on the ART regimen and the immunosuppression level.

Keywords: HIV infection, cardiovascular diseases, risk, progression

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции, с которой столкнулись страны мира в последние три десятилетия, является серьезной угрозой для социального развития человечества. Ее последствия, которые испытывает и наша республика, носят комплексный многоуровневый характер, оказывая негативное влияние на многие аспекты жизнедеятельности нашего общества.

В настоящее время появились способы медикаментозного воздействия на ВИЧ, которые позволяют подавлять активную репликацию вируса в организме пациента. Началась эра антиретровирусной терапии (АРТ), которая радикально изменила шансы в борьбе за жизнь пациента. АРТ позволила ВИЧ-инфицированным людям жить намного дольше, чем раньше, что закономерно привело к росту у них сердечно-сосудистых заболеваний, которые возникают в более раннем возрасте и протекают тяжелее, нежели у людей без ВИЧ [1].

В настоящее время в Республике Беларусь предпринимаются значительные меры по реализации Стратегии Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) в области противодействия ВИЧ/СПИДу на 2021–2025 годы «95-95-95»: расширен скрининг населения в разных возрастных группах, обеспечен доступ населения к лечению. Несмотря на снижение выявляемости ВИЧ-положительных пациентов, частота манифестных форм ВИЧ-инфекции, включая стадию СПИД, и количество летальных исходов среди ВИЧ-положительных лиц сохраняются высокими [2]. На первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания, профилактика которых при ВИЧ-инфекции приобретает особую значимость.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе анализа литературных данных определить причины и механизмы прогрессии сосудистых нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от применяемой схемы АРТ и уровня иммуносупрессии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ журнальных статей на русском и английском языках, изданных за последние 10 лет, в базах данных Elibrary и PubMed.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ВИЧ-ассоциированная патология внутренних органов многообразна, однако именно патология сердечно-сосудистой системы является одной из непосредственных причин смерти. ВИЧ-инфицированные пациенты имеют более высокий

сердечно-сосудистый риск по сравнению с остальной популяцией [3]. Этот факт объясняется увеличением распространенности традиционных факторов риска, воспалительным и иммунологическим эффектами ВИЧ на эндотелий, а также влиянием антиретровирусной терапии [4].

Наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: поражение миокарда с развитием значительной дилатации полостей; миокардиты с преобладанием декомпенсационного и тромбоэмболического вариантов, ранний атеросклероз и, как следствие, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), изменения перикарда; легочная гипертензия; рефрактерные к антибактериальному лечению эндокардиты [5]. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ХСН у пациентов с ВИЧ-инфекцией на 50% выше, чем у лиц без данной патологии, даже после поправки на другие факторы риска (ФР) ее возникновения [6]. У женщин детородного возраста с ВИЧ-инфекцией патология сердечно-сосудистой системы развивается чаще, чем у женщин без ВИЧ-инфекции, и интенсивнее, чем у мужчин [7].

Механизмы развития раннего атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии многообразны: эндотелиальная активация/дисфункция, активация NLRP3-инфламماسомы, активация моноцитов/макрофагов, гиперкоагуляция, дисфункция и фиброз миокарда. Для оценки выраженности этих состояний применяются различные методы: тест на толерантность к физической нагрузке, лодыжечно-плечевой индекс, эхокардиография, стресс-эхокардиография, толщина комплекса интима-медиа, КТ-ангиография, позитронная эмиссионная томография с ¹⁸F-ФДГ, сцинтиграфия миокарда, цифровая субтракционная ангиография, поток-опосредованная дилатация, артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны, целостность эндотелиального гликокаликса [8].

Предполагается, что патогенез формирования атеросклероза при ВИЧ-инфекции отличается незначительно. Однако точные патогенетические механизмы атеросклероза при ВИЧ-инфекции остаются неясными. Ключевые процессы, вовлеченные в связанный с ВИЧ атеросклероз, включают иммунную и неиммуноопосредованную эндотелиальную дисфункцию, воспаление, трансформацию макрофагов и пенистых клеток и апоптоз пенистых клеток, приводящий к возникновению атеросклеротических бляшек [9]. Белки ВИЧ (Tat, Nef и gp120) способствуют развитию и ускорению атеросклероза, как непосредственно путем усиления эндотелиальной дисфункции, так и косвенно, поддерживая воспаление и стойкую иммунную активацию [10]. Роль активации NLRP3-инфламماسомы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний была тщательно изучена среди населения в целом. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что она играет важную роль и в развитии сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных. Стратегия воздействия на инфламماسомы снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, инфицированных ВИЧ [11]. Воспаление, эндотелиальная дисфункция и апоптоз пенистых клеток приводят к разрыву атеросклеротической бляшки [12]. Учитывая решающую роль хронического воспаления при ВИЧ-ассоциированном атеросклерозе, а также противовоспалительное и иммуномодулирующее действие статинов, этот класс лекарственных препаратов, помимо его гиполипидемических свойств, показывает дополнительные преимущества у ВИЧ-инфицированных пациентов [13].

В то же время кальциноз и нестабильность атеросклеротических бляшек аорты, крупных сосудов и коронарных сосудов у ВИЧ-инфицированных встречается гораздо реже, чем у ВИЧ-негативных пациентов, а острые сосудистые события ассоциируются с некальцифицированной бляшкой [14]. У ВИЧ-инфицированных риск связан с некальцифицированными коронарными бляшками, что значительно ухудшает прогноз, включающий кардиоваскулярные проявления и острый коронарный синдром [15]. Большое влияние могут оказывать и генетические факторы, определяющие склонность к тромботическим осложнениям [16].

Факторы риска. Влияние традиционных модифицируемых ФР у ВИЧ-инфицированных идентично их влиянию в общей популяции, но для них характерна более высокая распространенность таких факторов риска, как гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, курение [17, 18]. Факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в табл. 1 [8].

Индукированное ВИЧ хроническое воспаление вызывает изменения в эндотелиальной целостности, в то время как АРТ связана с нарушением регуляции ренин-ангиотензиновой системы [19]. Распространенность дислипидемии среди ВИЧ-инфицированных составляет 39,5% [18]. Дислипидемия у этих пациентов может быть связана с различными механизмами, такими как повышенный базальный липолиз и печеночный липогенез de novo, снижение способности инсулина подавлять липолиз в адипоцитах и нарушение периферического захвата жирных кислот. Более того, частота гиперлипидемии выше у ВИЧ-позитивных с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом [20]. У ВИЧ-инфицированных дислипидемия характеризуется более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высоким уровнем

Таблица 1
Факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов
Table 1
Risk factors for the development of cardiovascular pathology in HIV-infected patients

Традиционные	Связанные с АРТ	Связанные с ВИЧ	Другие
Гипертензия	Гипертензия	Хроническое воспаление	Нейрокогнитивные расстройства
Курение	Метаболический синдром	Иммунная активация	Злоупотребление алкоголем/наркотиками
Сахарный диабет / инсулинорезистентность	Сахарный диабет / инсулинорезистентность	Иммунодефицит	Коинфекции
Дислипидемия	Дислипидемия	Микробная транслокация	Болезни печени
Ожирение	Повышенный ИМТ, ожирение		Неэффективность АРТ
Наследственный анамнез	Липодистрофия		Плохая приверженность к АРТ
Раса	Кардиометаболический синдром		Отложенное начало АРТ
Высокий липопротеин (а)	Митохондриальная дисфункция		Аутоиммунные заболевания
	Неалкогольная жировая болезнь печени		
	Проаритмические свойства / удлинение QT		

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но наиболее распространенной аномалией является гипертриглицеридемия, особенно после начала АРТ [21].

Воздействие антиретровирусных препаратов может вызвать перераспределение жира в организме, проявляющееся в виде липоатрофии на лице и конечностей или липогипертрофии и накопления висцерального жира. Липодистрофия может быть важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку она связана с дислипидемией, гипертриглицеридемией, снижением ЛПВП, повышенной резистентностью к инсулину и сахарным диабетом [8].

Выявлена сильная коррелятивная связь между употреблением наркотических веществ и сердечно-сосудистыми заболеваниями у ВИЧ-инфицированных [22].

Помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и кардиометаболических эффектов, связанных с АРТ, многие исследования подчеркивают важность самого вируса ВИЧ в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. ВИЧ может ускорить развитие атеросклероза и эндотелиальной дисфункции за счет нескольких механизмов, включая хроническое воспаление, непрерывную иммунную активацию из-за репликации вируса и оппортунистических инфекций, прямое воздействие вируса на жировую ткань, изменение метаболизма холестерина и кишечную микробную транслокацию. Хроническая неконтролируемая ВИЧ-инфекция играет ключевую роль в смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями у ВИЧ-инфицированных. Даже пациенты с вирусологической эффективностью подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний больше, чем неинфицированные [23].

Большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных сопряжено с низким уровнем иммунитета и высокой вирусной нагрузкой [24]. В то же время пациенты с хорошо контролируемой ВИЧ-инфекцией и низким риском имеют высокую распространенность субклинического атеросклероза сонной артерии, а основными ФР являются возраст и интенсивность воспаления. Эти пациенты, как правило, в соответствии с действующими рекомендациями не получают первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Роль жировой ткани в хроническом воспалении. Адипоциты и иммунные клетки, находящиеся в жировой ткани, участвуют в иммунном ответе на ВИЧ. Жировая ткань может служить резервуаром ВИЧ из-за наличия инфицированных CD4-клеток и макрофагов. Кроме того, белки ВИЧ сохраняются в кровотоке и в жировой ткани, несмотря на вирусную супрессию [25]. ВИЧ вызывает фиброз подкожной жировой ткани и метаболическую дисфункцию, которая приводит к эктопическому перераспределению жира во внутренние органы. Накопление висцерального жира, в свою очередь, вызывает выработку инсулинорезистентности и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [26].

ВИЧ вызывает транслокацию бактерий и микробных продуктов из кишечного тракта в большой круг кровообращения, которая поддерживает хроническую иммунную активацию, повреждение эндотелия и сердечно-сосудистые заболевания, даже у пациентов с вирусологической супрессией. Микробная транслокация у пациентов с подавленной виремией может провоцировать специфический профиль иммунной активации с повышением уровней CD38(+) CD8-клеток и растворимого тромбомодулина, маркера активации эндотелия [27].

Возникновение сердечно-сосудистых осложнений может быть обусловлено не только наличием ВИЧ-инфекции, но и приемом антиретровирусной терапии. С одной стороны, АРТ, предотвращая развитие оппортунистической инфекции и улучшая показатели иммунитета, может значительно снизить риск формирования ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии [5]. С другой стороны, в некоторых когортных исследованиях выявлена позитивная корреляция между риском инфаркта миокарда и приемом некоторых антиретровирусных препаратов [28]. Есть данные о более высоком уровне холестерина и триглицеридов у ВИЧ-инфицированных на АРТ, в отличие от лиц, не получающих АРТ [29]. Отмечен статистически значимо более низкий уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП у лиц с ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, в отличие от лиц, получающих АРТ, и лиц без ВИЧ-инфекции. Выраженность снижения ЛПВП непосредственно связана с атеросклерозом и может определять прогрессирование воспалительного процесса у ВИЧ-инфицированных. Низкие значения ЛПВП связаны с низким уровнем CD4-клеток и высокой вирусной нагрузкой [30]. В течение одного года от назначения АРТ у пациентов улучшаются показатели жесткости сосудов, снижается уровень провоспалительных цитокинов [31].

Среди различных побочных эффектов АРТ кардиометаболическая токсичность остается одной из самых важных. АРТ вызывает кардиометаболическую токсичность, либо индуцируя новые сердечно-сосудистые факторы риска (такие как дислипидемия, резистентность к инсулину и увеличение веса), либо усугубляя существующие [32]. Ингибиторы протеазы первого поколения и абакавир связаны с большим

Таблица 2
Кардиометаболические побочные эффекты различных препаратов АРТ
Table 2
Cardiometabolic side effects of different ART drugs

Группа	Препарат	Кардиометаболический эффект
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Абакавир (ABC)	Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение риска ИМ в течение первого года от начала приема и вскоре после отмены. Препарат-ассоциированное сосудистое воспаление
	Тенофовир (TDF) / тенофовир алафенамид (TAF)	Повышение риска сердечной недостаточности. Замена TDF to TAF связана с увеличением массы тела и уровня липидов. TAF: повышение риска инсулинорезистентности
	Зидовудин (AZT)	Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний
	Ламивудин (3TC)	Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	Эфавиренц (EFV)	Повышение риска ИМ, повышение уровня липидов
	Рилпивирин (RLP)	Повышение уровня липидов, удлинение интервала QT
Ингибиторы протеазы (ИП)	Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Повышение уровня липидов
	Дарунавир/ритонавир (LPV/r)	Повышение уровня липидов, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний
Ингибиторы интегразы (ИИ)	Ралтегравир (RAL)	Нет влияния на вес, улучшение липидного профиля по сравнению с ИП
	Долутегравир (DTG)	Набор веса, улучшение липидного профиля по сравнению с ИП

количеством побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, чем новые препараты [33, 34].

Исследование SMART показало, что нарушение континуума АРТ было связано с повышенным риском острого инфаркта миокарда (ИМ), вероятно, из-за воспаления, вызванного рикошетной вирусемией [33]. Напротив, раннее начало АРТ у пациентов с сохраненным иммунитетом (CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл) ассоциировалось с противодействием кардиометаболическим эффектам [35]. Кардиометаболические эффекты различных препаратов АРТ представлены в табл. 2 [8].

Для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний могут использоваться различные методы. Например, оценка лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у ВИЧ-инфицированных показала, что распространенность аномального ЛПИ выше среди ВИЧ-позитивных, чем у населения в целом, особенно среди пациентов без вирусологической супрессии [36].

Исследования различных методов оценки эндотелия и микроциркуляции (видеокапилляроскопия ногтевого валика, дилатация, опосредованная потоком плечевой артерии, и др.) демонстрируют, что ВИЧ-инфекция связана с эндотелиальной и микроциркуляторной дисфункцией [37, 38].

Течение ВИЧ-инфекции не коррелирует с повышенной жесткостью аорты и крупных сосудов, но сохраняется связь с традиционными факторами риска атеросклероза, а в большей степени – с воспалительным синдромом [39]. Однако жесткость артерий повышена у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными и пациентами, получавшими АРТ, по сравнению с теми, кто ее не получал, что указывает на негативное влияние АРТ на сердечно-сосудистую систему [40].

Более высокая частота фиброза миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца была описана у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными [41].

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой серьезную клиническую проблему у людей, живущих с ВИЧ, которые в настоящее время сталкиваются с возрастными заболеваниями на фоне АРТ. Систематическая оценка коронарного риска шкалами SCORE2 и PCE, рекомендованными для оценки сердечно-сосудистого риска, разработана для популяционных когорт без ВИЧ-инфекции. На сегодняшний день исследования, в которых изучалась прогностическая эффективность имеющихся шкал сердечно-сосудистого риска, показали недооценку риска применительно к ВИЧ-позитивным пациентам. При сравнении прогностической эффективности шкал SCORE2, PCE выявлено, что они являются субоптимальными для ВИЧ-положительных по сравнению с людьми, живущими без ВИЧ [42]. Была разработана конкретная модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска для ВИЧ-положительных – шкала D:A:D [43]. Однако «золотой стандарт» для ВИЧ-инфицированных пациентов – D:A:D не превосходит предыдущие шкалы по эффективности, но их проще использовать по сравнению с более сложными шкалами, объединяющими данные, специфичные для ВИЧ [36].

На данный момент рекомендуется ежегодный риск сердечно-сосудистых заболеваний, определение липидограммы с использованием при необходимости статинов, аспирина. Использование статинов у ВИЧ-инфицированных пациентов оправдано и приводит к значительному снижению ингибитора пути тканевого фактора, белка параоксоназы-3 и рецептора к ЛПНП. При этом повышается уровень галектина-4 и

связывающего инсулиноподобный фактор роста белка-2 – ключевых белков, вовлеченных в коагуляцию, окислительный стресс и метаболизм глюкозы [44]. Применение статинов считается в настоящее время жизненно важным для ВИЧ-инфицированных пациентов [45]. Однако остается неясным, когда именно нужно начинать профилактику статинами у ВИЧ-инфицированных пациентов [46]. У ВИЧ-инфицированных людей, получающих гиполипидемическую терапию, реже достигаются целевые уровни холестерина ЛПНП по сравнению с лицами из общей популяции той же категории риска [36].

Аспирин снижал воспаление за счет ослабления агрегации тромбоцитов и иммунной активации уже в течение одной недели после начала лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ [47].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных источников показал, что атеросклероз сосудов у пациентов с ВИЧ-инфекцией развивается раньше, чем в общей популяции. В патогенезе сосудистых поражений при ВИЧ-инфекции ключевое значение имеют такие механизмы, как эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление. Важный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии вносят факторы, связанные с ВИЧ и приемом АРТ. Выявление атеросклеротических проявлений на ранних стадиях позволит разработать оптимальные индивидуальные варианты лечения и меры профилактики, что приведет к снижению риска развития раннего прогрессирующего атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, к увеличению длительности и улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bloomfield GS, Leung C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Cardiol Clin*. 2017 Feb;35(1):59–70. doi: 10.1016/j.ccl.2016.09.003.
2. *Global AIDS Strategy 2021–2026. Eliminate inequality. End AIDS*. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-strategy-2021-2026_ru.pdf
3. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jul 16;8(14):e012241. doi: 10.1161/JAHA.119.012241.
4. Kaplan-Lewis E, Aberg JA, Lee M. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Anti-Retroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016 Oct;13(5):297–308. doi: 10.1007/s11904-016-0331-y.
5. Goryacheva OG, Koziolova NA, Terekhina NA. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):148–154. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154 (in Russian).
6. 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 May 1;2(5):536–546. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0264.
7. Solomon D, Sabin CA, Mallon PWG, Winston A, Tariq S. Cardiovascular disease in women living with HIV: A narrative review. *Maturitas*. 2018 Feb;108:58–70. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.012.
8. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Dimopoulou D et al. Cardiovascular disease and risk assessment in people living with HIV: Current practices and novel perspectives. *Hellenic J Cardiol*. 2023 May-Jun;71:42–54. doi: 10.1016/j.hjc.2022.12.013.
9. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3084e3098. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.012.
10. Grinspoon S. Novel mechanisms and anti-inflammatory strategies to reduce cardiovascular risk in human immunodeficiency virus. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2018;129:140e154. PMID: 30166708, PMCID: PMC6116636.
11. Mullis C, Swartz TH. NLRP3 Inflammasome Signaling as a Link Between HIV-1 Infection and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:95. doi: 10.3389/fcvm.2020.00095.
12. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3084e3098. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.012.
13. Eckard AR, McComsey GA. The role of statins in the setting of HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(3):305e312. doi: 10.1007/s11904-015-0273-9.
14. Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A et al. Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. *Eur Heart J*. 2018 Jun 14;39(23):2147–2154. doi: 10.1093/eurheartj/ehy163.
15. Peyracchia M, De Lio G, Montrucchio C et al. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CUORE, a multicenter study. *Atherosclerosis*. 2018 Jul; 274:218–226. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.001.



16. Di Stefano M, D'Andrea G, Zoboli F et al. Preliminary Data from the Study of Coagulative Profile of HIV Infected Individuals Suggest a Role For Point Mutations in the Gene in Protein S Deficiency in Individuals Undergoing Highly Antiretroviral Therapy. *Open AIDS J.* 2018 Feb 28;12:6–10. doi: 10.2174/1874613601812010006.
17. León R, Reus S, López N et al. Subclinical atherosclerosis in low Framingham risk HIV patients. *Eur J Clin Invest.* 2017 Aug;47(8):591–599. doi: 10.1111/eci.12780.
18. Grand M, Bia D, Diaz A. Cardiovascular Risk Assessment in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-Life Data. *Curr HIV Res.* 2020;18(1):5e18. doi: 10.2174/1570162X17666191212091618.
19. Nduka CU, Stranges S, Sarki AM, Kimani PK, Uthman OA. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2016;30(6):355e362. doi: 10.1038/jhh.2015.97.
20. Jin C, Ji S, Xie T, et al. Severe dyslipidemia and immune activation in HIV patients with dysglycemia. *HIV Clin Trials.* 2016;17(5):189e196. doi: 10.1080/15284336.2016.1207297.
21. Waters DD, Hsue PY. Lipid Abnormalities in Persons Living with HIV Infection. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):249e259. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.005.
22. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Iniguez-Romo A. Tobacco, illicit drugs use and risk of cardiovascular disease in patients living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(6):523e527. doi: 10.1097/COH.0000000000000407.
23. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795e807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
24. Arzhakova M, Shekhovtsova T, Duplyakov D. Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):900–905. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-900-905 (in Russian).
25. Bourgeois C, Gorrwood J, Olivo A, et al. Contribution of Adipose Tissue to the Chronic Immune Activation and Inflammation Associated With HIV Infection and Its Treatment. *Front Immunol.* 2021;12:670566. doi: 10.3389/fimmu.2021.670566.
26. Godfrey C, Bremer A, Alba D, et al. Obesity and Fat Metabolism in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: Immunopathogenic Mechanisms and Clinical Implications. *J Infect Dis.* 2019;220(3):420e431. doi: 10.1093/infdis/jiz118.
27. Younas M, Psomas C, Reynes C, et al. Microbial Translocation Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults With Suppressed Viremia. *Front Immunol.* 2019;10:2185. doi: 10.3389/fimmu.2019.02185.
28. Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9:e025874. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025874
29. Jiménez-Osorio AS, Jaen-Vega S, Fernández-Martínez E et al. Antiretroviral Therapy-Induced Dysregulation of Gene Expression and Lipid Metabolism in HIV+ Patients: Beneficial Role of Antioxidant Phytochemicals. *Int J Mol Sci.* 2022 May 17;23(10):5592. doi: 10.3390/ijms23105592.
30. Tort O, Escrivà T, Egaña-Gorroño L et al. Cholesterol efflux responds to viral load and CD4 counts in HIV+ patients and is dampened in HIV exposed. *J Lipid Res.* 2018 Nov;59(11):2108–2115. doi: 10.1194/jlr.M088153.
31. Martínez-Ayala P, Alanís-Sánchez GA, Álvarez-Zavala M et al. Effect of antiretroviral therapy on decreasing arterial stiffness, metabolic profile, vascular and systemic inflammatory cytokines in treatment-naïve HIV: A one-year prospective study. *PLoS One.* 2023 Mar 17;18(3):e0282728. doi: 10.1371/journal.pone.0282728.
32. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV.* 2020;7(4):e279e293. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30036-9.
33. Vos AG, Venter WDF. Cardiovascular toxicity of contemporary antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021;16(6):286e291. doi: 10.1097/COH.0000000000000702.
34. Hatleberg CI, Rymon L, Sabin C. Cardiovascular risks associated with protease inhibitors for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(11):1351e1366. doi: 10.1080/14740338.2021.1935863
35. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.116.004987.
36. Delabays B, Cavassini M, Damas J et al. Cardiovascular risk assessment in people living with HIV compared to the general population. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Mar 30;29(4):689–699. doi: 10.1093/eurjpc/zwab201.
37. Sarigul Yildirim F, Balkali A. Assessment of Microcirculation in HIV-Positive Patients with a Noninvasive Method: Nailfold Videocapillaroscopy. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2020;36(1):8e12. doi: 10.1089/aid.2019.0107.
38. Stein JH, Kime N, Korcarz CE, Ribaud H, Currier JS, Delarney JC. Effects of HIV Infection on Arterial Endothelial Function: Results From a Large Pooled Cohort Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):512e522. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315435.
39. Moreira RC, Mill JG, Grinsztejn B et al. HIV Infection Is Not Associated With Aortic Stiffness. Traditional Cardiovascular Risk Factors Are the Main Determinants-Cross-sectional Results of INI-ELSA-BRASIL. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 May 1;78(1):73–81. doi: 10.1097/QAI.0000000000001646.
40. Kuate Defo A, Chalati MD, Labos C, Fellows LK, Mayo NE, Daskalopoulou SS. Association of HIV Infection and Antiretroviral Therapy With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2021;78(2):320e332. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17093.
41. Thiara DK, Liu CY, Raman F, et al. Abnormal Myocardial Function Is Related to Myocardial Steatosis and Diffuse Myocardial Fibrosis in HIV-Infected Adults. *J Infect Dis.* 2015;212(10):1544e1551. doi: 10.1093/infdis/jiv274.
42. Rosan A van Zoest, Matthew Law, Caroline A Sabin et al. Predictive Performance of Cardiovascular Disease Risk Prediction Algorithms in People Living With HIV Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Aug 15;81(5):562–571. doi: 10.1097/QAI.0000000000002069/
43. Friis-Møller N, Rymon L, Smith C et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:214–223. doi: 10.1177/2047487315579291.
44. Toribio M, Fitch KV, Stone L, Zanni MV, Lo J, de Filippi C, Sponseller CA, Lee H, Grundberg I, Thompson MA, Aberg JA, Grinspoon SK. Assessing statin effects on cardiovascular pathways in HIV using a novel proteomics approach: Analysis of data from INTREPID, a randomized controlled trial. *EBioMedicine.* 2018 Sep;35:58–66. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.039.
45. Fitch KV, Fulda ES, Grinspoon SK. Statins for primary cardiovascular disease prevention among people with HIV: emergent directions. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022 Sep 1;17(5):293–300. doi: 10.1097/COH.0000000000000752.
46. Gebhardt A, Fichtenbaum CJ. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Oct;20(14):1719–1729. doi: 10.1080/14656566.2019.1636033.
47. O'Brien M, Montenont E, Hu L, et al. Aspirin attenuates platelet activation and immune activation in HIV-1-infected subjects on antiretroviral therapy: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3):280e288. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828a292c.