

УДК 616-092:616.017.1+616.1

Д.Э. Майлян<sup>1</sup>, Д.О. Гагарина<sup>2</sup>, С.О. Черкащенко<sup>1</sup>**РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Российская Федерация

**Реферат.** После введения в практику применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) существенно уменьшилась смертность от ВИЧ-ассоциированных заболеваний и увеличилась продолжительность жизни таких пациентов. Это привело к изменению приоритетов в структуре профилактических и лечебных мероприятий, направленных на поддержание здоровья пациентов пожилого возраста. Особого внимания заслуживают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), так как непосредственно ВИЧ-инфекция и непосредственно ВААРТ оказывают влияние на факторы развития данной патологии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ВИЧ.

На данный момент ВИЧ-инфекция, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и обусловленные им оппортунистические инфекции являются одной из основных проблем здравоохранения, решение которой является приоритетом всемирной организации здравоохранения. В странах Западной Европы, США и России смертность от ССЗ среди ВИЧ-инфицированных людей в возрасте 35–44 лет в настоящее время выше, чем от СПИДа, чем определяется разница с эпохой «до начала ВААРТ» [1]. Сейчас, когда ожидаемая продолжительность жизни пациентов оценивается несколькими десятилетиями, а не несколькими годами, значение смертности от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией, становится все более актуальным. Так, анализ причин смерти 68669 ВИЧ-инфицированных жителей Нью-Йорка показал, что процентная доля смерти от причин, не связанных с ВИЧ, в промежутке с 1999 по 2004 год увеличилась с 19,8 до 26,3 % [11]. Среди пациентов в возрасте 55 лет и старше ССЗ были ведущей причиной смерти среди причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией. В то время как показатели смертности от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, существенно снизились, показатели смертности от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией, остаются неизменными, поэтому их процентный вклад в общую смертность увеличился.

Основные факторы риска ССЗ у ВИЧ-инфицированных больных можно разделить на группы: немодифицируемые, модифицируемые (в том числе связанные с образом жизни), связанные с ВИЧ-инфекцией и применением ВААРТ и связанные с сопутствующими заболеваниями. Некоторые немодифицируемые и модифицируемые факторы риска чаще встречаются среди ВИЧ-инфицированных людей, чем среди не ин-

фицированных. Например, в развитых странах популяция ВИЧ-инфицированных людей отличается тем, что в ней преобладают мужчины, распространенность курения достигает 40 %. Перекрестный анализ данных обследования более чем 17000 ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование D:A:D (Data Collection on Adverse Events of AntiHIV Drugs), выявил высокую частоту некоторых факторов риска развития ССЗ, в частности, курения [3]. На момент включения в обследование 51,5 % участников были активными курильщиками, у 22,2 % был повышен уровень общего холестерина (ОХС) (>240 мг/дл [ $>6,2$  ммоль/л]), и у 25,7 % был снижен уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (<35 мг/дл [ $<0,9$  ммоль/л]). Исследования, в которых были задействованы контрольные группы из ВИЧ-негативных пациентов, неизменно выявляли более высокую частоту этих факторов риска — курения и дислипидемии — среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Рекомендации в отношении целесообразности достижения целевых уровней ЛПВП для ВИЧ-инфицированных пациентов также актуальны, как и для общей популяции, что подразумевает уменьшение долгосрочного риска ССЗ. Исследование D:A:D, проведенное с ВИЧ-инфицированными пациентами, получающими ингибиторы протеазы (ИП), более точно прогнозирует риск ССЗ в популяции инфицированных ВИЧ людей.

В исследованиях риска ССЗ у ВИЧ-инфицированных людей, неизменно выявляется важная роль иммунного статуса пациента. В исследовании SMART (Strategic Management of Antiretroviral Therapy) исследователи надеялись добиться уменьшения частоты развития побочных эффектов ВААРТ путем её прерывания на определенные промежутки времени в зависимости от количества CD-4 лимфоцитов [9]. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку перерывы в применении ВААРТ привели не только к повышению риска развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний и осложнений, но также к повышению риска развития заболеваний сердца и сосудов, почек и печени, в том числе со смертельным исходом, которые были приняты в качестве конечных точек данного исследования. Повидимому, такое повышение риска отчасти было связано с повышением уровня РНК ВИЧ-1 в крови и снижением количества CD4-лимфоци-

тов во время перерыва в ВААРТ. Кроме того, у пациентов, которые в прошлом не получали ВААРТ и которым ВААРТ была назначена не сразу после включения в исследование, наблюдалось повышение риска серьезных нежелательных явлений, не ассоциированных с ВИЧ (включая ССЗ), по сравнению с пациентами, которые сразу начали получать терапию. Таким образом, раннее начало ВААРТ сокращает время, в течение которого у пациента сохраняется низкое количество CD4-лимфоцитов, и уменьшает риск развития оппортунистических заболеваний, серьезных нежелательных явлений и смерти [9]. Сравнение рисков развития ССЗ у ВИЧ-инфицированных людей и не инфицированных ВИЧ-пациентов в основном проводится на основании данных когортных исследований и анализа крупных баз данных, предоставляемых государственными и частными страховыми компаниями. Например, исследователи медицинской сети Kaiser Permanente выявили у ВИЧ-инфицированных пациентов повышение частоты госпитализаций по поводу ССЗ, особенно острого инфаркта миокарда (ИМ), при этом относительный риск был выше у женщин, чем у мужчин (3,1 против 1,4). Наконец, данные исследований SMART и FIRST достоверно подтвердили, что эффективное подавление репликации ВИЧ1 и поддержание количества CD4-лимфоцитов на высоком уровне являются критическими факторами снижения риска любых осложнений, включая ССЗ.

Было установлено несколько специфических факторов риска ССЗ, связанных с ВИЧ-инфекцией. Первый из них — снижение ЛПВП на фоне ВИЧ-инфекции. В исследовании, в котором сравнивались уровни липопротеинов крови до и после сероконверсии у пациентов из когортного исследования MACS, было обнаружено, что после заражения ВИЧ отмечалось снижение не только общего холестерина (ОХС), но и ЛПВП. Начало ВААРТ приводило к повышению ОХС к досероконверсивным уровням, но без соразмерного увеличения ЛПВП. К потенциально связанным с ВИЧ факторам риска многие исследователи относят повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и сосудистую дисфункцию [5]. Также отмечено, что эндотелиальная функция быстро улучшается, когда пациенты начинают ВААРТ. Потенциальной причиной нарушения функции эндотелия является ВИЧ-индуцированная активация провоспалительных цитокинов, подобно механизму, характерному для цитомегаловирусной и хламидийной инфекций. В модели СПИДа у крыс сосудистые гладкомышечные клетки значительно теряли свои способности на фоне иммунодефицита [11].

В настоящее время считается, что воспаление является ключевым компонентом патогенеза атеросклеротической болезни сердца через механизмы клеточного и гуморального иммунитета. С клинической точки зрения самым убедительным свидетельством в пользу участия воспаления в развитии ССЗ является то, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) у

здоровых лиц увеличивает риск развития ССЗ. В отношении других маркеров системного воспаления была также обнаружена корреляция с риском развития ССЗ. Выраженная активация иммунитета, которая определялась по содержанию лимфоцитов CD8+/HLA DR+/CD38+ и фактора некроза опухолей альфа, соответствовала эффекту рикошета в отношении РНК ВИЧ1.

В нескольких исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов была выявлена относительно высокая распространенность СД или резистентности к инсулину. В исследовании MACS заболеваемость СД была в 4 раза выше среди 568 ВИЧ-инфицированных больных, получавших ВААРТ, чем среди 710 серонегативных пациентов [4]. В проведенном в 2005 году исследовании была обнаружена более высокая распространенность инсулинорезистентности и СД среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

Роль изолированной гипертриглицеридемии в риске развития ССЗ при нормальных значениях ЛПНП и ЛПВП. Высокий уровень ТГ не считается одним из главных факторов риска ССЗ в отличие от повышенного уровня ЛПНП и низкого уровня ЛПВП. Тем не менее, высокий уровень ТГ является независимым фактором риска ИБС, хотя его относительный вклад в увеличение риска ССЗ менее выражен по сравнению с ЛПВП и ЛПНП. Одномоментное исследование 232 ВИЧ-инфицированных пациентов, проведенное во Франции (ANRS), выявило значимую взаимосвязь между более высоким соотношением ТГ/ЛПВП и увеличением толщины комплекса интимамедиа (КИМ) сонных артерий ( $p < 0,05$ ) [2]. При мультивариационном анализе молярное соотношение ТГ/ЛПВП  $> 1,5$  сопровождалось тенденцией к значимому увеличению толщины КИМ сонных артерий ( $p = 0,08$ ). Учитывая, что высокое соотношение ТГ/ЛПВП может указывать на субклинический атеросклероз у ВИЧ-инфицированных пациентов, достижение целевых значений уровня ОХС и ТГ (фракций неЛПВП), рекомендованное Программой NCEP, призвано уменьшить частоту ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов [12].

Аполипопротеин А1 (apo-A1) является белковым компонентом ЛПВП, в то время как аполипопротеин В (apo-B) является структурным белком хиломикрон (ХМ), переносящих липиды, ЛПОНП и ЛПНП. Так как apo-B ассоциирован с целым рядом проатерогенных частиц, он является потенциально более подходящим индикатором атерогенного риска, чем ЛПНП или ТГ. Apo-B оказался более сильным предиктором риска, чем ЛПНП. Кроме того, для оценки риска ССЗ необходимо использовать в комплексе apo-B, apo-A1 и соотношение apo-B/apo-A1. Интересно, что по окончании 1 года лечения статинами apo-B и apo-A1 оказались более сильными предикторами ССЗ, чем традиционные липидные показатели. Общепринятые рекомендации по лечению дислипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов ставят целью снижение уровней

ЛПНП и фракций не ЛПВП, а дополнительная роль аро-В и аро-А1 в этом процессе до конца не определена. Считается, что измерение аро-В может быть полезно у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно при нормальном уровне ЛПНП и повышенном уровне ТГ [7].

Исследовательская группа D:A:D study усовершенствовала уравнение для вычисления риска ССЗ применительно к популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Калькулятор риска US National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) использует результаты исследования Framingham Heart Study для оценки риска развития ИМ и смерти на 10 лет [12]. NHLBI также предлагает программные продукты для использования в портативных компьютерах, чтобы помочь врачам в вычислении этих рисков при непосредственной работе с пациентом. В некоторых случаях полезно рассмотреть этот риск в перспективе и сравнить с риском у пациентов с развивающимся СПИДом, используя шкалу рисков EuroSIDA [12]. В настоящее время, эта клинически проверенная шкала для краткосрочного прогнозирования развития болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную ВААРТ, предлагает более точный расчет рисков, чем классическая модель, основанная на исследовании Ю. Меллорса. Шкала рисков EuroSIDA была разработана в ходе исследования Swiss HIV Cohort, в котором участвовали 4169 ВИЧ-инфицированных и проверена на 5150 амбулаторных пациентах. Было выявлено, что текущие уровни РНК ВИЧ1, абсолютные и относительные показатели CD4-лимфоцитов, анемия и ИМТ являются независимыми предикторами прогрессирования заболевания в стадию СПИДа или смерть, так же как возраст свыше 45 лет, ранее диагностированный СПИД, предыдущее лечение ВААРТ и его прекращение. К сожалению, данная шкала дает достоверный прогноз о прогрессировании ВИЧ-инфекции лишь на 1 год. Комбинирование этих двух типов шкал (для прогнозирования риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и риска развития ССЗ) может помочь пациенту и врачу объединить оба прогноза с целью принятия адекватных терапевтических решений. В 2003 было издано руководство Общества Инфекционных заболеваний США по лечению дислипидемии у больных с ВИЧ. Это руководство рекомендовало врачам использовать шкалу рисков Framingham Heart Study для пациентов, имеющих 2 фактора риска ССЗ, чтобы оценить 10-летний риск ИМ или сердечной смерти. Калькуляторы данной шкалы рисков доступны на многочисленных кардиологических сайтах, включая NHLBI [10]. Несмотря на эту рекомендацию, точность расчета риска ССЗ по Фрамингемской шкале для ВИЧ-инфицированных пациентов остается неясной. Расчет данного риска может быть занижен из-за краткосрочного воздействия ВИЧ и лекарственного лечения дислипидемии. Однако, с другой стороны, определенные факторы, связанные непосредственно

с ВИЧ, такие как общее состояние иммунной системы, активация маркеров воспаления, резистентность к инсулину могут привести к повышению риска. В 2007 году Фрамингемская шкала была применена в ходе двух проспективных когортных исследований в США: MACS и WINS [8]. В обоих когортных исследованиях были включены продолжительно наблюдаемые контрольные группы ВИЧ-негативных пациентов. Наибольший интерес представляет то, что 17 % мужчин и 12 % женщин имели 10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений более 25 %, что соответствует очень высокому риску по Фрамингемской шкале. У пациентов были высокие показатели модифицируемых факторов риска: 40 % мужчин и более чем 60 % женщин были с ожирением, а также 35 % мужчин и 40 % женщин были курильщиками. В популяции ВИЧ-инфицированных, получающих медикаментозную терапию, включающую ингибиторы протеазы, были значительно выше риски, чем среди не получавших ВААРТ, а распространенность СД у ВИЧ-инфицированных мужчин была выше, чем у ВИЧ-негативных, что также увеличивало риск осложнений ССЗ. Низкий уровень жизни и доходов среди ВИЧ-инфицированных также коррелировал с более высоким коронарным риском. К настоящему времени полученные данные предполагают, что Фрамингемская шкала может немного завышать риск ИМ у ВИЧ-инфицированных, которые получают ВААРТ и могут немного недооценивать риск, в случае её отсутствия [6].

Индикатором субклинического атеросклероза в общей популяции является измерение КИМ сонных артерий с использованием неинвазивной ультразвуковой методики. Данный метод обычно используют при оценке прогрессии или регрессии атеросклеротических ССЗ после специфического вмешательства. В ВИЧ-медицине этот метод используют для оценки влияния ВААРТ на прогрессирование сосудистых заболеваний. Было обнаружено статистически значимых различий в прогрессировании толщины КИМ сонных артерий между пациентами, получавшими ВААРТ на основе ингибиторов протеаз или других препаратов, и ВИЧ-отрицательными лицами контрольной группы. Для всех лиц более высокие уровни ЛПНП и гомоцистеина служили предикторами прогрессирования толщины КИМ. Среди ВИЧ-инфицированных лиц предикторами являлись низкое количество CD4-лимфоцитов и прием ритонавира. Еще в одном крупном одномоментном исследовании толщина КИМ сонных артерий оказалась выше среди ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с контрольной группой [2].

Хотя в рекомендациях NCEP ATP III рассматривается толщина КИМ сонных артерий в качестве нового фактора риска ССЗ и маркера субклинического атеросклероза, широкого применения в клинической практике этот показатель пока не получил. Однако его использование может быть оправдано у лиц старше 55 лет, у которых про-

гностическая ценность стандартных факторов риска ослабевает [12].

С помощью высокочастотного ультразвука оценивают изменение диаметра плечевой артерии после 5 минутной окклюзии манжеткой артериального кровотока (потокопосредованная вазодилатация). Данный показатель, определяемый для плечевой или коронарной артерии, является предиктором долгосрочного риска ССЗ в общей популяции [6], но широкого применения в клинической практике пока не получил. ВИЧ-инфекция неблагоприятно влияет на эндотелиальную функцию, поэтому начало ВААРТ, а также коррекция липидных нарушений, вызванных ВААРТ, проявляется четким улучшением данных показателей. Возможности описанных методов в настоящее время изучаются в рамках общей популяции, а их применение у ВИЧ-инфицированных лиц ограничивается научными исследованиями. Таким образом, перед началом ВААРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов должны выполняться рекомендации по их обследованию с целью выявления дислипидемии, резистентности к инсулину и оценить наличие ишемической болезни сердца (ИБС) или её эквивалентов. Перед началом ВААРТ у каждого ВИЧ-инфицированного больного должны быть оценены риски ССЗ с помощью определения уровня глюкозы сыворотки и липидов: ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП. Эти исследования могут повлиять на выбор начальной схемы ВААРТ и выявить потребность в профилактике ИБС.

*D.E. Mailian, D.O. Gagarina, S.O. Cherkashchenko*

#### **RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT AT HIV-POSITIVE PATIENTS**

**Summary.** *Highly active antiretroviral introduction to HIV treatment caused decrease mortality from the HIV-associated diseases and life duration increase. It led to change of priorities in preventive and medical actions referred on health maintenance at advanced age patients. The special attention was given to the cardiovascular diseases as immediately HIV infection and highly active antiretroviral therapy exert influence on factors of this pathology development. Cardiovascular diseases cause mortality among HIV-infected patients aged of 35-44 years now is higher, than from AIDS, after highly active antiretroviral therapy era began. Now, when the expected life expectancy of patients is estimated by several decades, but not several years, value of a mortality from the reasons*

*which aren't bound to HIV infection becomes more and more urgent. Cardiovascular diseases are also more leading cause of death among the reasons which aren't bound to HIV infection among patients aged 55 and above. While mortality indicators from the reasons bound to HIV infection significantly decreased, mortality indicators from the reasons which aren't bound to HIV infection remain invariable therefore their percentage contribution to the general mortality was enlarged.*

**Keywords:** *cardiovascular diseases, risk factors, HIV.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Леонова О.Н., Рассохин В.В., Рахманова А.Г. Анализ летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам паллиативной медицины. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 63–68.
2. Badiou S., Thiebaut R., Aurillac-Lavignolle V. et al. Association of non HDL cholesterol with subclinical atherosclerosis in HIV-positive patients. J. Infect. – 2008. – № 57. – P. 47–54.
3. Baliga R.S., Chaves A.A., Jing L. et al. Major clinical outcomes in patients not treated. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – № 289. – P. 1373–1380.
4. Brown T.T., Cole S.R., Li X. et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch. Intern. Med. – 2005. – № 165. – P. 1179–1184.
5. Cotter B.R. Endothelial dysfunction in HIV infection. Curr. HIV/AIDS Rep. – 2006. – № 3. – P. 126–131.
6. Currier J.S., Kendall M.A., Henry W.K. et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. AIDS. – 2007. – № 21. – P. 1137–1145.
7. Hsue P.Y., Squires K., Bolger A.F. et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. Circulation. – 2008. – № 118. – P. 1–7.
8. Kaplan R.C., Kingsley L.A., Sharrett A.R. et al. Ten year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women // Clin. Infect. Dis. – 2007. – № 45. – P. 1074–1081.
9. Lundgren J.D., Babiker A., El Sadr W. et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow up. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197 (8). – P. 1145–55.
10. Mocroft A., Ledergerber B., Zilmer K. et al. Short term clinical disease progression in HIV1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk score. AIDS. – 2007. – № 21. – P. 1867–1875.
11. Sackoff J.E., Hanna D.B., Pfeiffer M.R., Torian L.V. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. Ann Intern Med. – 2006. – 145. – p.397–406.
12. Shankar S.S., Dub M.P., Gorski J.C. et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. Am. Heart. J. – 2005. – № 150. – P. 933.