



ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

2(80)2015

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1681-2727



9 771681 272000

- Геогельмінтози
- Інфекційні хвороби в Україні
- Гепатит С
- ВІЛ-інфекція
- Лептоспіроз
- Криптококовий менінгіт

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
В. Гальота,
В.І. Задорожна,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
М.М. Корда,
Л.Т. Котлярєнко,
С.О. Крамарьов,
Ю.І. Кундієв,
В.Ф. Марієвський,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Феценко.

І.В. Богадєльніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Б.А. Герасун (Львів),
О.А. Голубовська (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
Г.М. Дубинська (Полтава),
О.К. Дуда (Київ),
О.М. Зінчук (Львів),
І.З. Карімов (Сімферополь),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
І.П. Колеснікова (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
С. Маріна (Софія, Болгарія),
Л.В. Мороз (Вінниця),
В.Д. Москалюк (Чернівці),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
К.Л. Сервецький (Одеса),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.Р. Шагінян (Київ),
В.П. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16795-5367 Р, видане Міністерством юстиції України 10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні хвороби» повторно внесений до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини Журнал включено до міжнародних наукометричних баз Google Scholar та Index Copernicus

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал «Інфекційні хвороби».
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА
Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 31252273210444 в
ГУДКСУ в Тернопільській обл.;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 14 від 24.03.2015 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Тєслюк
Підписано до друку 28.03.2015 р.

Видавець і виготівник:
ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

За зміст рекламних матеріалів
відповідальність несе рекламодавець.
При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
посилання на журнал обов'язкове.

В.Д. Москалюк, Х.І. Возна

ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Буковинський державний медичний університет

Серцево-судинні захворювання – важлива неінфекційна супутня патологія та причина смерті ВІЛ-інфікованих осіб. ВІЛ-інфекція збільшує ризик кардіоваскулярної патології внаслідок: активації системного запалення, гіперкоагуляції та зменшення реактивності судин. Ці ефекти частково зворотні за умови успішного противірусного лікування. Хоча певні антиретровірусні препарати сприяють розвитку атеросклерозу та збільшують ризик несприятливих серцево-судинних подій, важливішою є довгострокова вигода від хронічного пригнічення ВІЛ та відновлення імунітету. Важливими предикторами серцево-судинних захворювань серед ВІЛ-інфікованих осіб залишаються й традиційні фактори ризику – куріння, гіперліпідемія та резистентність до інсуліну.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, серцево-судинні захворювання.

Незважаючи на беззаперечний успіх у лікуванні ВІЛ-інфекції, паралельно зі збільшенням середньої тривалості життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає й кількість різноманітних неінфекційних ускладнень. Чільне місце серед цих супутніх недуг займають серцево-судинні захворювання та метаболічні порушення. Нещодавні когортні дослідження містять вагомий докази щодо більшого в 1,5-2 рази ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, аніж у загальній популяції [1, 2]. Так, ураження серця є безпосередньою причиною смерті 1-3 % ВІЛ-позитивних пацієнтів, тоді як за даними автопсії це ускладнення реєструється в приблизно 40 % хворих з термінальною стадією ВІЛ-інфекції [3]. Тому питанню вивчення можливих етіопатогенетичних механізмів розвитку ВІЛ-асоційованої кардіоваскулярної патології відведено значну частину програм наукових досліджень вчених-медиків різних країн.

У літературі багато свідчень на підтримку ролі запалення та ендотеліальної активації і дисфункції у розвитку атеросклерозу в загальній популяції [4-6]. В основі процесу запалення при атеросклерозі лежить складна взаємодія між ліпопротеїдами плазми крові, клітинами запалення (моноцитами/макрофагами

і Т-лімфоцитами), елементами судинної стінки – ендотеліальними і гладком'язовими клітинами (ГМК) та екстраклітинним матриксом. Порушення цілісності судинного ендотелію призводить до змін властивостей судинної стінки, що сприяє адгезії тромбоцитів і моноцитів, які надалі диференціюються в макрофаги, що відіграють ключову роль у формуванні атеросклеротичної бляшки та прогресуванні ушкодження. Зміни судинної стінки, своєю чергою, викликають ендотеліальну дисфункцію та запалення судинної стінки з активацією клітинного й гуморального імунітету, проліферацією ГМК, утворенням пінних клітин [7].

Ініціатором атеросклеротичного процесу завжди є ушкодження (первинна альтерація) ендотелію судинної стінки. Ендотеліальна дисфункція супроводжується: 1) збільшенням адгезивності ендотелію до лейкоцитів і тромбоцитів унаслідок посилення експресії генів, що кодують структуру молекул клітинної адгезії (E- і P-селектинів, VCAM-1, ICAM-1); 2) збільшенням проникності ендотелію для білків плазми крові, зокрема ліпопротеїнів низької щільності; 3) збільшенням прокоагулянтних і зменшенням антикоагулянтних властивостей ендотелію; 4) зменшенням утворення вазодилаторів (зокрема оксиду нітрогену – NO) і збільшенням продукування вазоконстрикторних речовин, унаслідок чого істотно порушується залежно від ендотелію розширення кровоносних судин; 5) збільшенням синтезу і вивільнення прозапальних цитокінів, хемокінів, факторів росту та інших біологічно активних речовин [6].

Хронічне запалення, гіперкоагуляція, активація молекул адгезії та тромбоцитів – основа патогенезу ендотеліальної дисфункції у нелікованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Молекулярні механізми, за допомогою яких ВІЛ індукує ендотеліальну дисфункцію, ще повністю не з'ясовані, проте були запропоновані кілька теорій, які в даний час вивчаються. Так, у світовій літературі є дані про безпосереднє інфікування ендотелію ВІЛом [8], хоча пряма цитопатична дія вірусу на ендотеліоцити ще потребує підтвердження. Більш доведеною є схема ВІЛ-індукованого ураження ендотеліальних клітин через каскад запальних реакцій, що також є важливою ланкою

в патогенезі ВІЛ-інфекції. Ендотеліальна дисфункція може бути обумовлена й ВІЛ-індукованою та ВААРТ-асоційованою дисліпідемією та метаболічним синдромом [9]. Не менш важливим патогенетичним фактором ушкодження ендотелію може бути індукована антиретровірусними препаратами (передусім інгібіторами протеази та азидотимідином) ендотеліотоксичність [10-12].

Безпосередній вплив вірусу імунодефіциту людини

Цілком імовірно, що зростання вірусного навантаження сприяє постійній активації ендотелію як внаслідок прямого вірусного впливу, так і супутньої запальної реакції. Дослідження продемонструвало чотириохратно зростання смертності від серцево-судинних ускладнень серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з вищим рівнем вірусного навантаження (ВН), незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів [13]. Коливання ВН під час противірусної терапії також корелює з несприятливими змінами потік-опосередкованої дилатації плечової артерії [14]. І хоча деякі дослідники не показали жодного зв'язку між високим вірусним навантаженням і кардіоваскулярною патологією [15], більшість вчених досягли згоди в питанні взаємозв'язку між рівнем ВН, хронічною запальною активністю та ендотеліальною дисфункцією. Крім того, нещодавні результати підтверджують, що ВІЛ-віремія є достовірним предиктором гострого інфаркту міокарда незалежно від числа CD4⁺-лімфоцитів [16].

Деякі вірусні білки також сприяють судинним ускладненням. Так, gp120, глікопротеїн оболонки ВІЛ, може стимулювати вироблення ендотеліну-1 та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), які, своєю чергою, є потужними вазоконстрикторами [17]. Інше дослідження показало, що gp120 значно підвищує експресію ендотеліальних молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), не впливаючи на експресію молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) та Е-селектину [18]. Крім того, цей вірусний глікопротеїн значно знижує експресію ендотеліальної NO-синтази та ендотелій-залежну вазорелаксацію коронарних артерій, попередньо оброблених TNF- α , отже поєднання gp120 і TNF- α підвищують експресію ICAM-1 [19]. Дослідники виявили, що й вірусні білки Tat і Nef також є потенційними інгібіторами експресії ендотеліальної NO-синтази [10].

ВІЛ-індукована імунна активація та запальна реакція

Багато когортних досліджень вказують на те, що незалежними предикторами майбутніх серцево-судинних ушкоджень у популяції в цілому, а також серед ВІЛ-інфікованої когорти населення є підвищені рівні С-реактивного білка (СРБ), гострофазового реагенту, та інтерлейкіну (ІЛ)-6, цитокіну, що продукується моноцитами і лімфоцитами та є стимулятором вивільнення С-реактивного білка з гепатоцитів [5,

20-22]. Згідно із сучасними поглядами, СРБ є не лише чутливим маркером запалення, а й відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникнення та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної оклюзії судин. Він активує систему комплементу, фібриноген і систему коагуляції, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, бере участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захоплення макрофагами ліпопротеїнів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто регулює запальний каскад [23]. Завдяки тому, що концентрація цього гострофазового білка при запаленні підвищується більше ніж у 10, а інколи і в 100 разів, а також завдяки прямому зв'язку між змінами рівня СРБ і тяжкістю та динамікою клінічних проявів, СРБ є найбільш специфічним і чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення та некрозу [24].

Зокрема, в дослідженні, проведеному групою вчених на чолі з Kuller L.H. [20], вихідні рівні С-реактивного білка та ІЛ-6 були пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ. Була виявлена сильна пряма кореляція між зростанням показників вірусного навантаження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів через 1 місяць після припинення антиретровірусної терапії та рівнем ІЛ-6 ($p=0,0003$). Українські дослідники також встановили достовірне підвищення вмісту СРБ у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, але не дивлячись на тенденцію до підвищення його вмісту від стадії до стадії, він не виявив достовірного зв'язку з тяжкістю захворювання [25]. Танзанійські вчені показали значне збільшення й багатьох інших прозапальних цитокінів у ВІЛ-інфікованих хворих та їх позитивну кореляцію з рівнем РНК ВІЛ [26]. Зазначимо, що у пацієнтів, які отримують безперервну антиретровірусну терапію, рівні прозапальних цитокінів і СРБ не досягають нормальних показників здорового населення [27], що може свідчити про наявність хронічного запалення та імунної активації за невизначального рівня РНК ВІЛ. Так, в багатонаціональному дослідженні з питань вивчення атеросклерозу – MESA [22], серед ВІЛ-інфікованих учасників зі зниженням вірусного навантаження до невизначального рівня, показники високочутливого СРБ (вч-СРБ) та ІЛ-6 були підвищені на 38 та 60 % відповідно, порівняно з контрольною групою. Крім того, у ВІЛ-інфікованих «елітних контролерів» (осіб, які здатні підтримувати невизначальний рівень РНК ВІЛ за відсутності антиретровірусної терапії) та у пацієнтів з ВААРТ-асоційованою ВІЛ супресією виявляють більшу активацію CD8⁺ і CD4⁺ Т-клітин порівняно з неінфікованими особами [28].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Іншим імовірним механізмом, за допомогою якого ВІЛ-інфекція спричиняє постійну імунну активацію, є ушкодження шлунково-кишкової лімфатичної системи та слизового бар'єру з підвищеною мікробною транслокацією (МТ) [29, 30]. У 2006 р. J.M. Brenchley зі співавт. описали транслокацію мікробів або мікробних продуктів без явних ознак бактеріємії як одну з основних причин системної імунної активізації при ВІЛ-інфекції [29]. Дослідники вивчали зміни вмісту в плазмі крові ліпополісахариду (ЛПС), основного компонента клітинних мембран грамнегативних бактерій, що має сильні імуногенні властивості і широко використовується в якості маркера МТ. Виявили, що рівень ліпополісахариду значно підвищується у ВІЛ-інфікованих, що корелює з імунною активацією. Більш того, успішна вірусологічна відповідь на лікування знижує рівень ЛПС, втім, не до рівня неінфікованого контролю. Крім ЛПС, при хронічній ВІЛ-інфекції в крові зростає рівень ЛПС-зв'язуючого білка і розчинного CD14 (sCD14), біомаркерів, що є сильними предикторами захворюваності та смертності при ВІЛ-інфекції [31]. Ці та інші дані чітко підтверджують припущення, що ЛПС прямо стимулює імунну систему *in vivo*.

ЛПС володіє потужним прозапальним ефектом, а також активує моноцити та вироблення ними тканинного фактору, що, своєю чергою, може призвести до прокоагулянтного ефекту і збільшення ризику гострого тромбозу. ЛПС негативно впливає і на функцію ендотелію – застосування ендотоксину у здорових добровольців спричиняє швидке погіршення ендотеліальної релаксації судин. Всі ці дані свідчать про те, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією високі рівні ЛПС, що може призвести до хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції, а в підсумку до прискореного розвитку атеросклерозу [31].

Порушення в системі гемокоагуляції

У міру розвитку інфекційного процесу в крові ВІЛ-позитивних пацієнтів виявляють зміни рівня факторів, що відображають персистентну активацію ендотелію судин або їх ушкодження і впливають на функціонування системи коагуляції-антикоагуляції в кров'яному руслі. У крові ВІЛ-інфікованих осіб дослідники встановили збільшення вмісту фактора VIII фон Віллебранда, за допомогою якого здійснюється адгезія тромбоцитів на мембрані ендотеліальних клітин (ЕК), що веде до тромбоутворення. При цьому кількість фактора Віллебранда корелює зі зменшенням числа CD4⁺-Т-лімфоцитів, рівнем β2-мікроглобуліну і вірусним навантаженням, тобто чинниками, що відображають патогенез захворювання [32]. Ці ж дані знайшли підтвердження у роботах вітчизняних вчених [33, 34]. Москалюк В.Д. та Меленко С.Р. також довели, що СНІД-асоційовані інфекції (хронічний

гепатит С, хронічний гепатит В, туберкульоз легень, герпетичні інфекції, урогенітальний хламідіоз та ін.) поглиблюють лейко-, лімфопенію, а також дисфункцію ендотелію, причому найбільший вплив на підвищення рівня тромбомодуліну, Е-селектину і фактора Віллебранда мають НВV і, особливо, НСV, інфікування якими супроводжують ВІЛ-інфекцію.

Стан гіперкоагуляції крові у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язаний також зі збільшенням вмісту в крові інгібітора активатора плазміногену, що сприяє тромбоутворенню, і зменшенням рівня антикоагулянтного S-білка [32]. У патогенезі захворювання значне зниження числа CD4⁺-лімфоцитів у крові супроводжувалося збільшенням вмісту розчинного тромбомодуліну, тобто відбувалося відщеплення від поверхні ЕК тромбомодуліну, наявність якого забезпечує антитромбогенні функції внутрішньої поверхні судин [35]. Збільшення вмісту в крові маркерів активації і ушкодження ЕК, представлених вище, мабуть, пов'язано з кисневим вибухом, оскільки антиоксидантна терапія хворих на СНІД призводила як до поліпшення клінічного перебігу захворювання, так і до зменшення цих показників [36]. Разом з тромбоутворенням у судинному руслі у невеликої частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою і рідкісною тромботичною мікроангіопатією дисфункція ендотелію виявлялася також локальною проліферацією мікросудинних ендотеліальних клітин за відсутності запального процесу [37]. При цьому сироватка крові таких хворих містила фактори, які при її використанні *in vitro* через активацію Fas-ліганда викликали апоптоз ендотеліальних клітин [38].

Недавні патогенетичні дослідження показують, що ВІЛ-інфекція може модулювати активність коагуляції через тканинний фактор (ТФ), а також через тромбоцити. Так, у ретроспективному дослідженні випадок-контроль у ВІЛ-інфікованих хворих зафіксовано підвищені рівні розчинного ТФ ще за 4 місяці до серцево-судинних подій [39]. В іншому крос-секційному дослідженні експресія тканинного фактору корелювала безпосередньо з рівнем РНК ВІЛ та була збільшена у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з неінфікованими особами [40]. У цьому ж дослідженні рівні ТФ корелювали з рівнями D-димеру (продукт розпаду фібрину) та розчинного CD14 (маркеру, чутливого до впливу ліпополісахаридів бактерій).

Тромбоцити забезпечують додатковий зв'язок між ВІЛ-опосередкованим запаленням та коагуляцією, оскільки активуються в місцях інфекції чи травми і взаємодіють з моноцитами, лімфоцитами та ендотеліальними клітинами, що, в свою чергу, сприяє атеротромбозу [41]. *Ex vivo* дослідження показали значну активацію тромбоцитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з серонегативними особами [42].

ВААПТ та серцево-судинні ризики

Антиретровірусна терапія, з точки зору серцево-судинних ефектів, є свого роду «палицею з двома кінцями». Лікування антиретровірусними препаратами знижує вірусне навантаження та концентрацію маркерів запалення, а отже й ризик кардіоваскулярної патології. Однак цей позитивний вплив може бути знівельований прямим токсичним впливом ліків на ендотелій, а також розвитком ВААПТ-індукованого метаболічного синдрому. Цілком імовірно, що наслідки протівірусної терапії залежать від кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів та рівня вірусного навантаження до її початку.

Група дослідників на чолі з Kristoffersen [43] продемонстрували нормалізацію або ж значне зниження рівнів Е-селектину, ICAM-1, VCAM-1 та СРБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів через два місяці після початку етіотропної терапії. Ці ж зміни збереглися після 14 місяців ВААПТ, за винятком Е-селектину, рівень якого вже не змінювався. Подібні результати були отримані й в інших когортних дослідженнях – значне зниження рівнів фактора Віллебранда та VCAM-1 після шести місяців антиретровірусної терапії, без очевидної різниці між режимами на основі інгібіторів протеаз (ІП) або ж нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) [44].

В останні роки значна увага дослідників приділялась абакавіру, нуклеозидному інгібітору зворотної транскриптази, якого часто пов'язують з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій [45-47]. У той час, як SMART пов'язувало застосування препарату із зростанням маркерів системного запалення [48], інші дослідження, такі як MACS [46] та HEAT [47], продемонстрували зниження рівня системних прозапальних цитокінів, незалежно від того чи входив абакавір до схем ВААПТ. Ще в одній доповіді було наголошено на тому, що зазначений препарат пригнічує функцію ендотелію і пов'язаний зі зниженням потік-опосередкованої дилатації плечової артерії [49].

Антиретровірусні препарати пов'язані з порушеннями вазомоторної реактивності. Так, ритонавір сприяє зменшенню експресії ендотеліальної NO-синтази у культурі людських коронарних ендотеліальних клітин [50]. Точно так само, використання комбінованих антиретровірусних препаратів, які включають зидовудин та індинавір, у щурів спричиняє збільшення рівня ендотеліну-1, маркеру ушкодження ендотелію та індуктору вазоконстрикції [10].

Вірус імунодефіциту людини є відомим фактором ризику гіпертригліцеридемії, підвищення рівнів ліпопротеїнів низької щільності, відповідно, зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності та розвитку резистентності до інсуліну [51]. У ВААПТ-наївних хворих вищі рівні РНК ВІЛ незалежно пов'язані з ліпопротеїнами дуже

низької щільності і тригліцидами. У пацієнтів з низьким числом CD4⁺-Т-лімфоцитів високий ризик інсулінорезистентності [52]. Таким чином, зміни обміну речовин, які часто приписують ВААПТ, важко інтерпретувати через те, що ці порушення є наслідком впливу безпосередньо самої інфекції. Тим не менш, прийнято вважати, що ІП та НІЗТ пов'язані з такими метаболічними побічними ефектами, як ліподистрофія і проатерогенні зрушення ліпідного профілю.

Інгібітори протеаз блокують каталітичну ділянку протеази ВІЛ-1. Ця ділянка гомологічна з частинами двох людських білків, які регулюють ліпідний обмін: цитоплазматичним ретинолзв'язуючим білком I (CRABP-1) та рецептором ліпопротеїдів низької щільності (LRP). Є гіпотеза, хоча й без значної експериментальної підтримки, що така гомологічність дозволяє ІП втручатися в роботу цих білків та спричиняти метаболічні й соматичні зміни (дисліпідемію, резистентність до інсуліну, підвищений рівень С-пептиду та ліподистрофію). Є також докази того, що ІП безпосередньо перешкоджають поглинанню глюкози інсулін-чутливими тканинами, такими як жирова та м'язова, шляхом селективного пригнічення переносника глюкози GLUT4 [53]. Підтвердженням цих даних є те, що використання ритонавіру окремо або в поєднанні з деякими іншими інгібіторами протеази, такими як індинавір або лопінавір, за даними літератури, пов'язане зі змінами ліпідного профілю сироватки крові (зменшення кількості ліпопротеїдів високої щільності і збільшення ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцидів). Крім того, застосування цих препаратів сприяє змінам у розподілі жирових відкладень, таких як втрата жирового шару під шкірою на руках, ногах, щоках, зменшення сідниць, накопичення внутрішньочеревного жиру. Таке центральне ожиріння є ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда [54]. Використання деяких із цих агентів пов'язане й зі збільшенням резистентності до інсуліну [54]. ІП також порушують функцію ендотелію та стимулюють формування атерогенних бляшок [55].

Аналогічні метаболічні ускладнення були виявлені при використанні АРВ-препаратів інших груп. Показано, що використання нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази – аналога тимідину, зокрема ставудину, призводить до зростання рівня тригліцидів у сироватці крові, сприяє розвитку резистентності до інсуліну та підшкірної жирової атрофії (яка, в свою чергу, також пов'язана з резистентністю до інсуліну) [56]. Проатерогенні зміни ліпідного профілю сироватки крові спостерігаються і при використанні нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, особливо ефавіренца [57].

Варто зазначити, що інгібітори протеаз першого покоління (такі, як індинавір, лопінавір) порівняно з

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

препаратами другого покоління (атазанавір, дарунавір) спричиняють значно більші метаболічні порушення [58], тоді як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ефавіренц) – більше зростання рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності порівняно з новими інгібіторами протеаз [59].

Роль традиційних факторів ризику

Не варто недооцінювати й ролі традиційних факторів ризику. У середовищі ВІЛ-інфікованих пацієнтів вони значно поширеніші, аніж серед загальної популяції (наприклад, куріння, гіпертонія та цукровий діабет тощо) [60]. Колектив вчених на чолі з Andrew Carr [61] вивчав безсимптомну ішемію міокарда у ВІЛ-інфікованих дорослих. Дослідники виявили, що розвитку ішемічної хвороби серця у ВІЛ-позитивних пацієнтів сприяли перш за все традиційні фактори ризику, тоді як прийом антиретровірусних препаратів певної групи чи тривалість ВААРТ не були пов'язані з більш високим рівнем поширення безсимптомної ішемії міокарда.

Отже, патогенетичні механізми ВІЛ-асоційованих серцево-судинних ускладнень залишаються предметом дискусій, проте дослідження показують, що сама ВІЛ-інфекція посилює додаткові проатерогенні механізми, пов'язані з імунною активацією, запаленням, коагуляцією, а також змінами рівнів ліпопротеїнів (наприклад, ліпопротеїнів високої щільності). Деякі з цих механізмів послаблюються, хоча не повністю, з початком ВААРТ, що пов'язано з пригніченням реплікації ВІЛ. Проте ВААРТ також може і збільшити ризик розвитку ССЗ. Немає сумнівів, що використання ВААРТ для забезпечення адекватного зниження вірусного навантаження має важливе значення для успішного клінічного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але досвід показує, що такі пацієнти мають підвищений ризик дисліпідемії, ліподистрофії, інсулінорезистентності, особливо якщо режим ВААРТ містить інгібітор протеази.

Тим не менш, варто звернути увагу на проведені SMART дослідження, яке довело, що без лікування ВІЛ-інфекція збільшує ризик несприятливих серцево-судинних подій, а пацієнти, які отримують безперервну антиретровірусну терапію, мають нижчий ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань порівняно з тими, хто отримує інтермітуючу терапію з метою підтримання кількості CD4⁺ на рівні 250 клітин/мм³ [62]. Аналогічне дослідження, проведені Kuller, продемонструвало значне збільшення прозапальних маркерів ІЛ-6 та Д-димеру у пацієнтів з інтермітуючою противірусною терапією [63]. Дослідження взаємозв'язку імунних маркерів та серцево-судинних уражень, нещодавно опубліковане Silverberg M.J. та колегами [64], показало значно збільшений ризик розвитку інфаркту міокарда серед ВІЛ-інфікованих хворих з меншою кількістю CD4⁺

лімфоцитів. Ці, а також ряд інших спостережень когорти ВІЛ-інфікованих стверджують, що такі пацієнти повинні розпочинати ВААРТ за значно вищих показників CD4⁺ задля зменшення ризику інфаркту міокарда та інших серцево-судинних уражень [65, 66].

Висновки

1. Серцево-судинні захворювання – важлива неінфекційна супутня патологія та причина смерті ВІЛ-інфікованих осіб.

2. ВІЛ-інфекція збільшує ризик серцево-судинних захворювань внаслідок активації системного запалення, гіперкоагуляції та зменшення реактивності судин. Ці ефекти частково зворотні за умови успішного проти-вірусного лікування.

3. Хоча певні антиретровірусні препарати сприяють розвитку атеросклерозу та збільшують ризик несприятливих серцево-судинних подій, важливішою є довгострокова вигода від хронічного пригнічення ВІЛ та відновлення імунітету.

4. Важливими предикторами серцево-судинних захворювань серед ВІЛ-інфікованих осіб залишаються й традиційні фактори ризику – куріння, гіперліпідемія та резистентність до інсуліну.

Література

1. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease / V.A. Triant, H. Lee, C. Hadigan, S.K. Grinspoon // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 7. – P. 2506-2512.
2. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction / [M.S. Freiberg, C.C. Chang, L.H. Kuller et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173, N 8. – P. 614-622.
3. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients / [Ch. Khunnawat, S. Mukerji, D. Havlichek et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, N 5. – P. 635-642.
4. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / [J. Danesh, S. Kaptoge, A.G. Mann et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – N 5. – P. e78.
5. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1 / [J. Amar, J. Fauvel, L. Drouet et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – N 24. – P. 1083-1088.
6. Клименко М.О. Атеросклероз як запалення / М.О. Клименко, Ю.О. Атаман // *Експериментальна та клінічна медицина.* – 2007. – № 4. – С. 4-12.
7. Ханюков О.О. Рівень С-реактивного білка плазми крові та стан системи цитокінів у хворих з мультифокальним атеросклерозом і цукровим діабетом / О.О. Ханюков // *Медицина транспорту України.* – 2012. – № 1. – С. 15-18.
8. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for autoimmune diseases patients with human immunodeficiency virus / T. Chiba, Y. Matsuzaki, M. Abei // *Human Immunol.* – 2006. – N 71. – P. 552-558.
9. HIV associated vascular diseases: structural and functional changes, clinical implications / [J.J. Monsuez, J.C. Charniot, L. Escout et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133, N 3. – P. 293-306.
10. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo / B. Jiang, V.Y. Hebert, J.H. Zavecz, T.R. Dugas // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 42, N 4. – P. 391-395.

11. Andrade A.C.O. Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient / A.C.O. Andrade, B.R. Cotter // *BJID*. – 2006. – Vol. 10. – P. 139-145.
12. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients / [P.Y. Hsue, P.W. Hunt, Y. Wu et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 24. – P. 2021-2027.
13. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy / [B. Marin, R. Thiebaut, H.C. Bucher et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 13. – P. 1743-1753.
14. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s / [F.J. Torriani, L. Komarow, R.A. Parker et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 7. – P. 569-576.
15. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction / [N. Friis-Moller, P. Reiss, C.A. Sabin et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, N 17. – P. 1723-1735.
16. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US Healthcare System / [V.A. Triant, S. Regan, H. Lee et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 55, N 5. – P. 615-619.
17. Якушин С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // *Клиницист*. – 2011. – № 2. – С. 6-12.
18. Ren Z. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells / Z. Ren, Q. Yao, C. Chen // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82, N 3. – P. 245-255.
19. Antiretrovirals induce endothelial dysfunction via an oxidant-dependent pathway and promote neointimal hyperplasia / [B. Jiang, A.R. Khandelwal, L.K. Rogers et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2010. – Vol. 117, N 2. – P. 524-536.
20. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / [L.H. Kuller, R. Tracy, W. Belloso et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – N 5. – P. e203.
21. Triant V.A. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction / V.A. Triant, J.B. Meigs, S.K. Grinspoon // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – N 51. – P. 268-273.
22. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection / [J. Neuhaus, D.R. Jr. Jacobs, J.V. Baker et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – N 201. – P. 1788-1795.
23. Авдеев С.Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2008. – № 4. – С. 26-32.
24. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту / Д.О. Гончарюк, Т.М. Христин, О.І. Федів, Я.М. Телекі // *Практична ангіологія*. – 2012. – № 3/4. – С. 26-30.
25. Діагностичне значення визначення С-реактивного білка у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС / В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник, А.А. Адейємі // *Інфекційні хвороби*. – 2015. – № 2. – С. 26-29.
26. Plasma cytokine levels in Tanzanian HIV-1-infected adults and the effect of antiretroviral treatment / [J.M. Haissman, L.S. Vestergaard, S. Sembuche et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52, N 4. – P. 493-497.
27. Change in high-sensitivity C-reactive protein levels following initiation of efavirenz-based antiretroviral regimens in HIV-infected individuals / [C.M. Shikuma, H.J. Ribaudo, Y. Zheng et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2011. – Vol. 27, N 5. – P. 461-468.
28. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy / [P.W. Hunt, J. Brenchley, E. Sinclair et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – N 197. – P. 126-133.
29. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / [J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – N 12. – P. 1365-1371.
30. Дьяченко А.Г. ВИЧ-инфекция и мукозный иммунитет / А.Г. Дьяченко, С.Л. Грабовый, П.А. Дьяченко // *Туберкулез, легочные хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2013. – № 4 (15). – С. 84-91.
31. Hsue P.Y. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults / P.Y. Hsue, S.G. Deeks, P.W. Hunt // *J. Infect. Dis.* – 2012. – N 205. – P. 375-382.
32. Frangeul L. Human immunodeficiency virus in patients with AIDS, with and without cryoglobulinemia / L. Frangeul, L. Musset, P. Cresta // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 25, N 10. – P. 427-432.
33. Меленко С.Р. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // *Вісник наукових досліджень*. – 2009. – № 4. – С. 20-23.
34. Москалюк В.Д. ВІЛ-інфекція/СНІД / В.Д. Москалюк, С.Р. Меленко. – Чернівці: Видавництво Буковинського державного медичного університету, 2013. – 221 с.
35. Vogel A.R. Heads and Hearts. The Endothelial Connection / A.R. Vogel // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2766.
36. Expression of a new family of receptors similar to CXC chemokine receptors in endothelial cell precursors / [E. Devic, K. Rizzoti, S. Bodin et al.] // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2009. – Vol. 47, N 4. – P. 330-338.
37. Weiler H. Thrombomodulin / H. Weiler, B.H. Isermann // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, N 7. – P. 1515-1524.
38. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells / [J. Laurence, D. Mitra, M. Steiner et al.] // *J. Pathol.* – 2009. – Vol. 188, N 1. – P. 76-81.
39. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection / [E.S. Ford, J.H. Greenwald, A.G. Richterman et al.] // *AIDS*. – 2010. – N 24. – P. 1509-1517.
40. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation / [N.T. Funderburg, E. Mayne, S.F. Sieg et al.] // *Blood*. – 2010. – N 115. – P. 161-167.
41. Torre D. Platelets and HIV-1 infection: old and new aspects / D. Torre, A. Pugliese // *Curr. HIV Res.* – 2008. – N 6. – P. 411-418.
42. Platelet function and HIV: a casecontrol study / [C.S. Satchell, A.G. Cotter, E.F. O'Connor et al.] // *AIDS*. – 2010. – N 24. – P. 649-657.
43. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy / [U.S. Kristoffersen, K. Kofoed, G. Kronborg et al.] // *HIV Med.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 79-87.
44. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction / [D. Francisci, S. Giannini, F. Baldelli et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 589-596.
45. Behrens G.M. Abacavir and cardiovascular risk / G.M. Behrens, P. Reiss // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – N 23. – P. 9-14.
46. Inflammatory biomarkers and abacavir use in the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study / [F.J. Palella, S.J. Gange, L. Benning et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24, N 11. – P. 1657-1665.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

47. Similar reductions in markers of inflammation and endothelial activation after initiation of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: The HEAT Study / [G. McComsey, K. Smith, P. Patel et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 683LC.
48. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study / [S. Emery, J.A. Neuhaus, A.N. Phillips et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197, N 8. – P. 1133-1144.
49. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART / [P. Hsue, Y. Wu, A. Schnell et al.] // Ibid. – P. 723.
50. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression / W. Fu, H. Chai, Q. Yao, C. Chen // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2005. – Vol. 39, N 2. – P. 152-158.
51. Oh J. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment / J. Oh, R.A. Hegele // Lancet Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7, N 12. – P. 787-796.
52. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort / [W.M. El-Sadr, C.M. Mullin, A. Carr et al.] // HIV Med. – 2005. – Vol. 6, N 2. – P. 114-121.
53. Лечение ВИЧ-инфекции / [Альтфельд М., Беренс Г., Браун П. и др.]; под. ред. К.Хоффман, Ю.К.Рокштро. – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.
54. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature / [M.P. Dubé, S.E. Lipschutz, C.J. Fichtenbaum et al.] // Circulation. – 2008. – N 118. – P. 36-40.
55. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction / X. Wang, H. Chai, Q. Yao, C. Chen // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2007. – Vol. 44, N 5. – P. 493-499.
56. Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy decrease in response to rosiglitazone / [D. Kamin, C. Hadigan, M. Lehrke et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 6. – P. 3423-3426.
57. Behrens G.M. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults / G.M. Behrens // N. Engl. J. Med. – 2005. – N 352. – P. 1721-1722.
58. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study / [J.M. Molina, J. Andrade-Villanueva, J. Echevarria et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – N 53. – P. 323-332.
59. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1 / [E.S. Daar, C. Tierney, M.A. Fischl et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – N 154. – P. 445-456.
60. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy / [J.S. Currier, J.D. Lundgren, A. Carr et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 2. – P. e29-35.
61. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults / [A. Carr, B. Grund, J. Neuhaus et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 257-267.
62. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment / [W.M. El-Sadr, J.D. Lundgren, J.D. Neaton et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – N 355. – P. 2283-2296.
63. Kuller L. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV / L. Kuller // Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). – 2008. – Abstract 139.
64. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care / [M.J. Silverberg, W.A. Leyden, L. Xu et al.] // AIDS. – 2014. – Vol. 65, N 2. – P. 160-166.
65. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial / [W.M. El-Sadr, B. Grund, J. Neuhaus et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – N 149. – P. 289-299.
66. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel / [M.A. Thompson, J.A. Aberg, P. Cahn et al.] // JAMA. – 2010. – N 304. – P. 321-333.

ETIOPATHOGENETICAL MECHANISMS OF HIV-ASSOCIATED CARDIOVASCULAR DISEASES

V.D. Moskaliuk, Kh.I. Vozna

SUMMARY. Cardiovascular disease has emerged as an important non-infectious chronic comorbidity and cause of mortality for HIV-infected persons. HIV infection can increase CVD risk in several ways. These include: a) increases in systemic inflammation; b) increases in systemic hypercoagulability; c) decreases in vascular reactivity. These effects are at least partially reversible with successful ARV treatment. While the use of specific ARV drugs can adversely impact CVD risk, the long-term benefits of chronic HIV suppression and immune reconstitution achievable with HAART far outweigh any adverse adverse CVD impact. Treatable CVD risks such as smoking, hyperlipidemia, and insulin resistance, remain important predictors of CVD among HIV-infected persons.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, cardiovascular disease.

Отримано 21.03.2015 р.