

# Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию

И.И. Чукаева<sup>1</sup>, И.В. Комарова<sup>1</sup>, А.В. Кравченко<sup>2</sup>, Т.Е. Кушакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;

<sup>2</sup>ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

**Резюме.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти в современном мире. Особое значение в профилактике их развития придается концепции факторов риска (ФР). Помимо ФР в настоящее время выделяют так называемые особые группы населения, в которых необходимо проведение более агрессивных профилактических мероприятий в связи с высокой вероятностью развития ССЗ. Одну из таких групп составляют ВИЧ-инфицированные пациенты. Известно, что среди них выше распространенность как традиционных, так и «новых» ФР. В то же время, несмотря на большое количество проведенных исследований, мало данных о ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы с естественным течением ВИЧ-инфекции, а также получающих антиретровирусную терапию.

Целью проведенного нами исследования явилась оценка степени выраженности традиционных и «новых» ФР у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию.

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

## The role of HIV-infection in the development risk factors of cardiovascular diseases in naXve HIV-infected patients and HIV-infected patients on antiretroviral therapy

I.I. Chukayeva<sup>1</sup>, I.V. Komarova<sup>1</sup>, A.V. Kravchenko<sup>2</sup>, T.E. Kushakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy №2 of Medical Faculty, Moscow;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

**Summary.** Cardiovascular diseases are one of the main reasons of death in the modern world. Risk factor conception is emphasized in their prophylaxis. Nowadays besides risk factors mark out so called «special» population groups in which prophylactic actions should be more aggressive because of high cardiovascular risk. One of such groups is HIV-infected patients. It is well known that among them the prevalence of traditional and «new» risk factors is much higher. At the same time in spite of the fact that there are a lot of trials it is lack of evidence about cardiovascular risk factors in HIV-infected patients with the saved immune system function as in «naXve», so in antiretroviral treated patients. The aim of our investigation was to evaluate range of express traditional and «new» risk factors in «naXve» and antiretroviral treated HIV-infected patients with the saved immune system function.

**Key words:** cardiovascular diseases, risk factors, inflammation, HIV, antiretroviral therapy.

### Сведения об авторах

**Чукаева Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Комарова Ирина Владимировна** – ассистент каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: irka.komarova@gmail.com

**Кравченко Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

**Кушакова Татьяна Евгеньевна** – аспирантка ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. E-mail: tatyanaq@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. от ССЗ, главным образом от болезней сердца и сосудов, умрут 23,3 млн человек [1]. В связи со столь огромным вкладом ССЗ в общую смертность большое внимание привлекают профилактические мероприятия, целью которых является снижение кардиоваскулярной ле-

тальности. Проводимые мероприятия направлены на модифицируемые факторы риска (ФР) развития ССЗ, к которым относятся нерациональное питание, гиподинамия, табакокурение, артериальная гипертензия, наличие поражения органов-мишеней, нарушения со стороны липидного профиля и углеводного обмена, злоупотребление алкоголем, синдром ночного апноэ. В настоящее время выделяют так называемые особые группы населения, риск развития ССЗ

Таблица 1. Липидный и углеводный профиль

	Группа 1 – ВИЧ-инфицированные на АРВТ	Группа 2 – ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции	Группа 3 – контрольная	Достоверность различий, <i>p</i>
ОХС, ммоль/л	4,42 (3,98–5,43)	3,52 (3,17–4,47)	4,29 (3,71–4,88)	(1–2)<0,05 (2–3)<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,43 (2,12–2,99)	1,84 (1,71–2,4)	2,42 (2,1–2,88)	(1–3)<0,05 (2–3)<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,59 (0,38–0,78)	0,43 (0,35–0,5)	0,42 (0,28–0,6)	(1–2)<0,05 (1–3)<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,36 (1,2–1,59)	1,12 (1,02–1,33)	1,35 (1,09–1,59)	(1–2)<0,05 (2–3)<0,05
ТГ, ммоль/л	1,29 (0,82–1,71)	0,93 (0,76–1,09)	1,15 (0,61–1,31)	(1–2)<0,05 (1–3)<0,05
АпоВ, г/л	0,82 (0,66–1,04)	0,68 (0,56–0,81)	0,74 (0,62–0,9)	(1–2)<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,32 (3,98–4,76)	4,44 (3,93–4,66)	4,52 (4,09–5,08)	>0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	2,0 (2,0–5,38)	2,0 (2,0–3,5)	2,0 (2,0–4,43)	>0,05
РВР-4, мк/мл	67,7 (46,5–82,7)	57,4 (34,6–70,6)	76,2 (61,4–90,4)	(1–3)<0,05 (2–3)<0,05

в которых превышает общепопуляционный, в связи с чем в них требуется более агрессивное проведение мероприятий, направленных на снижение суммарного сердечно-сосудистого риска.

Одну из таких групп населения составляют ВИЧ-инфицированные пациенты. Наличие ВИЧ-инфекции рассматривается как независимый ФР развития ССЗ. В ходе проведенного в Дании исследования с включением 3953 ВИЧ-инфицированных пациентов было продемонстрировано, что у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции риск развития ССЗ на 39% выше, чем в общей популяции, а после начала антиретровирусной терапии (АРВТ) этот риск продолжает прогрессивно возрастать, превышая его по сравнению с общей популяцией в 2 раза [2]. Это связывают как с более широкой распространенностью традиционных ФР развития ССЗ, таких как дислипидемия, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия и курение, так и с применением АРВТ [3, 4].

У ВИЧ-инфицированных пациентов развивается дислипидемия, которая имеет свои особенности. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что характерным является снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [5–7]. В дальнейшем при прогрессировании ВИЧ-инфекции снижается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышается уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Более того, имеются данные о корреляции уровня CD4+-клеток со степенью выраженности дислипидемии [6, 8, 9]. О роли АРВТ в развитии нарушенный липидного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов до сих пор нет сформированного единого мнения. Имеются как данные об отсутствии метаболических эффектов [10], так и об отрицательном влиянии АРВТ на липидный профиль [11–15].

Имеются данные и о развитии нарушений углеводного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов. Длительное время развитие изменений со стороны углеводного профиля связывали только с воздействием АРВТ, объясняя это специфическим действием ингибиторов протеазы [16, 17] и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) [18, 19]. В настоящее время известно о развитии инсулинорезистентности у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции, более того, имеется прямая связь между степенью выраженности инсулинорезистентности и уровнем CD4+-клеток [20].

Широкую распространенность ССЗ среди ВИЧ-инфицированных пациентов связывают также с развитием у них провоспалительного и прокоагулянтного статуса. Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем в общей популяции, уровень С-реактивного белка и интерлейкина (ИЛ)-6 [21–25]. Более того, в ходе исследования SMART, проведенного на 5472 ВИЧ-инфицированных пациентах, получающих АРВТ, было показано, что риск общей смертности напрямую ассоциирован с уровнем ИЛ-6. К сожалению, о большинстве маркеров воспаления и влияния на них АРВТ в настоящий момент данных недостаточно.

Широкую распространенность атеротромботических осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, у ВИЧ-инфицированных пациентов связывают с прокоагулянтным статусом, в частности с повышением у них уровней фактора Виллебранда, D-димера, sICAM-1 на фоне естественного течения ВИЧ-инфекции [26, 27]. Однозначного мнения о влиянии АРВТ на прокоагулянтный статус не сформировано, имеются данные как о снижении прокоагулянтного статуса на фоне АРВТ, так и о его повышении [22, 28–31].

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, однозначного мнения о роли ВИЧ-инфекции и АРВТ в развитии ФР развития ССЗ на настоящий момент недостаточно. Целью проведенного исследования явилось определение традиционных и «новых» ФР у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы как с естественным течением ВИЧ-инфекции, так и получающих АРВТ.

## Материалы и методы

Был обследован 21 пациент с естественным течением ВИЧ-инфекции в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст 31,95±0,84 года), 52% мужчин, 53% курящих, без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень CD4+-клеток – 399,05±159,47 кл/мл, с длительностью естественного течения ВИЧ-инфекции не более 5 лет, при отсутствии АРВТ, а также 106 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ (42% получают ингибиторы протеазы, 58% – ННИОТ), из них 55% – мужчины, 47% – курящие, без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень CD4+-клеток – 480,8±172,75. Контрольную группу составили 39 пациентов (средний возраст 32,08±0,84 года), 46% из них – мужчины, 33% – курящие, без сопутствующих хронических заболеваний.

Таблица 2. Провоспалительный профиль

	Группа 1 – ВИЧ-инфицированные на АРВТ	Группа 2 – ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции	Группа 3 – контрольная	Достоверность различий, <i>p</i>
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	1,9 (1,0–2,8)	3,7 (2,8–9,3)	1,3 (0,6–2,6)	(1–2) < 0,05 (2–3) < 0,05
ИЛ-12, пг/мл	0 (0–0)	0 (0–2,1)	0 (0–2,1)	> 0,05
ИЛ-18, пг/мл	230,7 (130,3–448,9)	372,8 (159,5–651,7)	202,9 (114,9–346,8)	> 0,05

У всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), ЛПНП и ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, апо-липопротеина В (АпоВ), глюкозы, а также маркеров воспаления – фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-12, ИЛ-18, гомоцистеина, фактора Виллебранда, эндотелина, тромбомодулина.

Измерение ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, АпоВ, глюкозы в плазме крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Architect ci8200 (АВВОТТ, США). Уровень инсулина, гомоцистеина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Immulite 2000, Siemens, США. Уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-18, эндотелина, тромбомодулина устанавливали методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных планшетов. Уровень фактора Виллебранда определяли реакцией агглютинации.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета статистической обработки данных Statistica 8.0. Числовые данные приведены в виде медианы (25–75%). Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовались критерии Манна–Уитни, Вилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

Нами был выявлен достоверно более низкий уровень ОХС, ЛПНП и ЛПВП у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами, получающими АРВТ, и контрольной группой. Снижение отмеченных показателей у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с общей популяцией соответствует литературным данным. Более высокий уровень ОХС и ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов на АРВТ по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции, но достоверно не отличающийся от контрольной группы, может говорить о нормализации уровня ОХС и ЛПНП на фоне эффективной АРВТ, а не о прогрессировании проатерогенных метаболических нарушений. Это предположение подтверждается отсутствием достоверных различий по уровню ОХС и ЛПНП между пациентами, получающими АРВТ, и контрольной группой.

Кроме того, нами был выявлен достоверно более высокий уровень ЛПОНП и ТГ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции и контрольной группой, что соответствует литературным данным. В то же время выявленный нами достоверно более высокий уровень ЛПВП по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции и отсутствие достоверных различий по его уровню в сравнении с контрольной группой мо-

жет говорить об антиатерогенном действии АРВТ при условии ее эффективности. Так, аналогичное повышение уровня ЛПВП при применении АРВТ в постоянном режиме по сравнению с прерывистым было отмечено в исследовании SMART [32]. Полученный нами результат может быть связан и с применением у 58% ВИЧ-инфицированных пациентов АРВТ ННИОТ, так как имеются данные о повышении уровня ЛПВП на фоне их применения [33].

Нами был выявлен достоверно более высокий уровень АпоВ в группе ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции, что является проатерогенным фактором.

Достоверных различий по уровню глюкозы и инсулина получено не было, что также может быть связано с сохранной функцией иммунной системы у обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов. Уровень RBP-4, который является предиктором развития нарушений углеводного обмена в общей популяции, оказался достоверно ниже у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, и у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с контрольной группой. Учитывая, что имеются данные о повышении уровня RBP-4 у пациентов с метаболическим синдромом, получающих АРВТ, отсутствие его повышения в проведенном нами исследовании может быть связано с отсутствием выраженных метаболических сдвигов у обследованных нами пациентов (табл. 1).

Нами выявлен достоверно более высокий уровень ФНО- $\alpha$  у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами на АРВТ и контрольной группой. Вероятно, это связано с подавлением АРВТ провоспалительного статуса. С другой стороны, более высокий уровень ФНО- $\alpha$  у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции может быть связан с его специфической ролью в противодействии ВИЧ-инфекции. Известно, что ФНО- $\alpha$  подавляет репликацию ВИЧ, и его более высокая концентрация может быть следствием противодействия иммунной системы прогрессированию ВИЧ-инфекции [34].

Достоверных различий по уровню ИЛ-12 и ИЛ-18 получено не было (табл. 2).

Нами был получен достоверно более высокий уровень фактора Виллебранда у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами, получающими АРВТ, и контрольной группой. Вероятно, это связано с активацией прокоагулянтной системы на фоне инфекции и подавлением ее на фоне применения АРВТ.

Достоверных различий по уровню эндотелина, тромбомодулина и гомоцистеина получено не было (табл. 3).

Таблица 3. Прокоагулянтный профиль

	Группа 1 – ВИЧ-инфицированные на АРВТ	Группа 2 – ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции	Группа 3 – контрольная	Достоверность различий, р
Фракция выброса, %	132 (98–188)	188 (158–220)	132 (98–188)	(1–2) < 0,05 (2–3) < 0,05
Эндотелин, нг/мл	0,02 (0–0,1)	0,02 (0–0,16)	0,02 (0–0,1)	> 0,05
Тромбомодулин, нг/мл	4,69 (2,2–10,1)	4,6 (1,5–6,0)	3,6 (1,9–6,99)	> 0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,0 (10,5–15,6)	12,8 (9,81–15,3)	12,1 (10,2–17,4)	< 0,05

## Заключение

В ходе проведенного исследования был оценен липидный, углеводный, провоспалительный и прокоагулянтный профиль у ВИЧ-инфицированных пациентов. Нами были выявлены проатерогенные изменения в липидном профиле как у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции, проявляющиеся снижением уровня ЛПВП, так и у пациентов, получающих АРВТ, проявляющиеся повышением уровня ЛПОНП и ТГ. Кроме того, в ходе проведенного исследования нами были отмечены провоспалительные и прокоагулянтные сдвиги ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции, которые не выявлялись у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ. Таким образом, проведение АРВТ оказывает положительное влияние на суммарный сердечно-сосудистый риск, влияя на «новые» ФР. В то же время нарушения липидного профиля на фоне АРВТ изменяются по сравнению с естественным течением ВИЧ-инфекции, но сохраняют проатерогенный характер.

## Литература

1. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. ВОЗ. Женева, 2010.
2. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1625–31.
3. Triant VA. HIV and Cardiovascular Disease. *HIV/AIDS Annual Update*, 2010.
4. Savès M, Chêne G, Ducimetière P et al. French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292–8.
5. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005; 6 (2): 114–21.
6. Ifflen TS, Efohi H, Usoro CAO et al. Lipid Profile of HIV-Positive Patients Attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar – Nigeria. *World J Med Sci* 2010; 5 (4): 89–93.
7. Oko F, Naito T, Oike M et al. Correlation between HIV disease and lipid metabolism in antiretroviral – naïve HIV – infected patients in Japan. *J Infect Chemotherapy* 2012; 18 (1): 17–21.
8. Grunfeld C, Koller DP, Hamadeh R et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27–31.
9. Daniyam CA, Iroezindu MO. Lipid Profile of Anti-Retroviral Treatment-Naïve HIV-Infected Patients in Jos, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res* 2013; 3 (1): 26–30.
10. Noor MA, Lo JC, Mulligan K et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *Aids* 2001; 15: 11–8.
11. Mildvan D, Machado SG, Wilets I et al. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. *Lancet* 1992; 339: 453–6.
12. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes

in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 35–43.

13. Sullivan AK, Feber MD, Nelson MR et al. Marked hypertriglyceridaemia associated with ritonavir therapy. *AIDS* 1998; 12: 1393–4.
14. Segerer S, Bogner JR, Walli R et al. Hyperlipidemia under treatment with protease inhibitors. *Infection* 1999; 27: 77–81.
15. Periard D, Telenti A, Sudre P et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *The Swiss HIV Cohort Study. Circulation* 1999; 100: 700–5.
16. Bitum A, Sobbett E, Dick PT. Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function in Protease Inhibitor-Treated and Naïve Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *JCEM* 2005; 90 (1): 168–74.
17. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275: 20251–4.
18. Meininger G, Hadigan C, Rietschel P et al. Body-composition measurements as predictors of glucose and insulin abnormalities in HIV-positive men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 460–5.
19. Hadigan C, Miller K, Corcoran C et al. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1932–7.
20. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005; 6 (2): 114–21.
21. Baker J, Ayenew W, Quick H et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 285–92.
22. Jong E, Louw S, Meijers JC et al. The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy: partial restoration with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23: 1001–7.
23. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM et al. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013; 14 (1): 1–9.
24. Bernardino J, Merino J, Serrano L et al. Longitudinal comparison of inflammatory, coagulation and metabolic biomarkers in patients who start ART versus patients who remain ART-naïve. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *J Int AIDS Soc* 2012; 15 (4): 182–4.
25. Ledwaba L, Tavel AJ, Paul Khabo P et al. Pre-ART Levels of Inflammation and Coagulation Markers Are Strong Predictors of Death in a South African Cohort with Advanced HIV Disease. *PLoS One* 2012; 7 (3): e24243.
26. Abdollabi A, Shoar TS. Hyperhomocysteinemia in HIV-Infected Individuals: Correlation of a Frequent Prothrombotic Factor with CD4+ Cell Count. *Oman Med J* 2012; 27 (3): 224–7.
27. Melenko SR, Sorokban VD. Von Willebrand factor as a marker of endothelium dysfunction on patients with HIV/AIDS. Материалы IV международной научно-практической конференции «Образование и наука». София: Бял ГРАД-БГ, 2010; 16: 56–9.
28. Miller TL, Borkowsky W, DiMeglio LA et al. Metabolic Abnormalities and Viral Replication is Associated with Biomarkers of Vascular Dysfunction in HIV-Infected Children. *HIV Med* 2012; 13 (5): 264–75.
29. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM et al. Increased Cardiovascular Disease Risk Indices in HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 44–54.

30. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM et al. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013; 14 (1): 1–9.
31. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. 2009; *AIDS* 23 (8): 929–39.
32. Phillips AN, Carr A, Neubaus J et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; 13: 177–87.
33. Fisac C, Fumero E, Crespo M et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19: 917–25.
34. Lane BR, Markovitz DM, Woodford NL et al. TNF- $\alpha$  inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expression. *J Immunol* 1999; 163 (7): 3653–61.
35. Jeong SJ, Chin BS, Chae YT et al. Serum retinol-binding protein-4 levels are increased in HIV-infected subjects with metabolic syndrome receiving highly active antiretroviral therapy. *Yonsei Med J* 2012; 53 (6): 1211–5.