

10. Ushakov KZ, Kirin BF, Nozhkin VN. [Occupational Health. Textbook for high schools]. Nadra. 1986;624. Ukrainian.

11. [Safety rules for the construction of subways and underground constructions]. State Committee of Ukraine for Supervision of Labor Protection. Kyiv. 1995;241. Ukrainian.

12. [Safety rules in coal mines]. State Committee of Ukraine for Supervision of Labor Protection. Kyiv. 1996;1:420. Ukrainian.

13. [Rules of structure of electrical installations]. Energoatomizdat. 1987;648. Ukrainian.

14. [Rules of technical exploitation of electrical installations of consumers and safety rules during operation

of electrical installations of consumers]. Energoatomizdat. 1988;427. Ukrainian.

15. [On approval of Safety Rules in coal mines. Order of the State Committee of Ukraine for Industrial Safety, Labor Protection and Mining Supervision dated March 22, 2010 N 62; registered in the Ministry of Justice of Ukraine on June 17, 2010 under N 398/17693 (as amended by the order of the Ministry of Emergency Situations of Ukraine dated September 7, 2011, N 960, by order of the Ministry of Energy and Coal Industry of Ukraine dated September 24, 2014, N 661)]; 2014. Ukrainian.

16. Mikhaylovoy YuV, Ivanovoy AE. [Socio-economic aspects of disability]. Energoatomizdat. 1988;427. Russian.



УДК 616.98:578.828 ВЛІ-002-085:615.281.8:577.112.856-06 [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127203](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127203)

В.А. Василенко

ДИСЛІПІДЕМІЯ ТА СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ КОМБІНОВАНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*кафедра педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО
(зав. – д. мед. н., доц. С.О. Шейко)*

вул. С. Колачевського, 55, Кривий Ріг, Дніпропетровська область, 50082, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of pediatrics, family medicine and clinical laboratory diagnostics FPE

S. Kolachevsky str., 55, Krivoy Rog, Dnipropetrovsk region, 50082, Ukraine

e-mail: s0979403659@gmail.com

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, CD4+ Т-лімфоцити, високочутливий С-реактивний білок, ліпідограма

Key words: HIV-infection, CD4+ T-lymphocytes, high-sensitivity C-reactive protein, lipidogram

Реферат. Дислипидемия и системное воспаление у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне комбинированной антиретровирусной терапии. Василенко В.А. Обследованы 142 ВИЧ-инфицированных пациента, которые принимали комбинированную антиретровирусную терапию (кАРТ) не менее 6 месяцев, в результате чего достигли неопределяемого уровня вирусной нагрузки (количество РНК ВИЧ менее 50 копий/мл). Пациенты не имели клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование не включали пациентов с острым воспалительным процессом, количеством CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 кл/мл, больных наркоманией и алкоголизмом. Целью исследования было установить выраженность дислипидемии и системного воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4+ Т-лимфоцитов.

Установлено, що среди больних ВІЧ-інфекцією, длительно приймаючих кАРТ, розвивається високоатерогенна дисліпидемія ІІb типу по класифікації D. Fredrickson. Негативний прогноз относительно течения атеросклероза у этой категории больних підтверджується високим значенням концентрації С-реактивного білка (СРБ). Ефективна кАРТ сприяє зменшенню рівня загального холестерину, тригліцеридів і індекса атерогенності на фоні збільшення ліпопротеїдів високої щільності. При цьому концентрація ліпопротеїдів низької щільності не змінюється, а рівень СРБ знижується недостатньо, що свідчить про несприятливий прогноз прогресування атеросклерозу і ризику серцево-судинних ускладнень у ВІЧ-інфікованих пацієнтів.

Abstract. Dyslipidemia and systemic inflammation in HIV-infected patients against combined antiretroviral therapy. Vasylenko V.A. There were screened 142 HIV-infected patients receiving combined antiretroviral therapy (cART) for at least 6 months and who reached a level of viral load (HIV-RNA) less than 50 copies/ml and without clinical manifestations of cardiovascular disease. The study did not include patients with acute inflammation, the number of CD4 + T lymphocytes less than 200 cells/ml, patients with drug addiction and alcoholism. The aim of the study was to establish the severity of dyslipidemia and systemic inflammation in HIV-infected patients, depending on the level of CD4 + T-lymphocytes. It has been established that among patients with HIV receiving cART for a long time, a highly atherogenic dyslipidemia IIb according to the classification D. Fredrickson develops. Negative prognosis for the course of atherosclerosis in this category of patients is confirmed by a high concentration of C-reactive protein (CRP). An effective cART promotes the reduction of levels of total cholesterol, triglycerides and atherogenicity index against the background of increased high density lipoproteins. At the same time, the concentration of low density lipoproteins does not change and the level of CRP does not decrease sufficiently, which indicates to an unfavorable prognosis for the risk of atherosclerosis progression and cardiovascular complications in HIV-infected patients.

В останні роки спостерігається зростання поширеності ішемічної хвороби серця серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Це пов'язано зі збільшенням тривалості їх життя внаслідок більш широкого застосування комбінованої антиретровірусної терапії (кАРТ) та поширеності традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6].

ВІЛ-інфіковані пацієнти мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [11]. Порівняно із загальною популяцією ці пацієнти мають в 4,5 рази більший ризик раптової серцевої смерті, яка пов'язана з наявністю в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), кардіоміопатії, серцевої недостатності, аритмії, гіпертонії та дисліпидемії [16].

На теперішній час особливого значення набула запальна теорія атерогенезу [2]. У пацієнтів з ВІЛ доведено виражене хронічне системне запалення в стінках судин, так звана запальна васкулопатія. На цьому тлі в такого контингенту хворих спостерігається прискорений розвиток атеросклерозу [5, 15]. Деякі автори пов'язують таке явище з негативним впливом АРТ, особливо на тлі терапії інгібіторами протеаз, але єдиної думки з цього приводу наразі не існує [9].

Рівень CD4+ Т-лімфоцитів відображає ступінь імунodefіциту в пацієнтів з ВІЛ. У той же час зменшення кількості CD4+ є предиктором субклінічного каротидного атеросклерозу [7, 10]. Зменшення кількості CD4+ Т-лімфоцитів асоціюється з більш вираженим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [3].

Вперше взаємозв'язок між маркерами запалення і розвитком ССЗ був продемонстрований у дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у 1996 році [12]. Подібні дані були отримані в когортному дослідженні PHS (Physician Health Study), присвяченому вивченню впливу аспірину і бета-каротину на розвиток ІМ і гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Було показано, що початково підвищений рівень СРБ у здорових чоловіків середнього віку є сильним і незалежним предиктором розвитку гострого ІМ, ГПМК у майбутньому [1, 8, 13, 14].

У сучасній медичній практиці з метою визначення запалення, пов'язаного з атеросклерозом, прийнято визначати базовий рівень СРБ – концентрація, яка стабільно виявляється у практично здорових осіб, а також у пацієнтів при відсутності гострого запального процесу або поза загостренням захворювання. Саме для визначення базового рівня СРБ використовують методи високочутливого аналізу [1]. Рівень СРБ від 3 до 10 мг/л є ознакою уповільненого запального процесу і пов'язаний з високим серцево-судинним (СС) ризиком. Для стратифікації ризику СС ускладнень значущим є рівень СРБ, що не перевищує 10 мг/л (табл. 1).

Рівень СРБ вище 10 мг/л свідчить про наявність гострого запалення, хронічного захворювання та ін. [4].

Мета роботи – встановити виразність дисліпидемії та системного запалення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують кАРТ залежно від рівня CD4+ Т-лімфоцитів.

Базовий рівень СРБ – предиктор СС ускладнень

СРБ, мг/л	Ризик СС ускладнень
<1	Мінімальний
1,1–1,9	Низький
2,0–2,9	Помірний
>3	Високий

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 142 пацієнти з ВІЛ-інфекцією, які знаходились на обліку в ОКЗ "Криворізький центр профілактики та боротьби зі СНІДом". Пацієнти не мали клінічних проявів серцево-судинних захворювань. Критерії включення: вік більше 30 років, тривалість кАРТ щонайменше 6 місяців, рівень вірусного навантаження (кількість РНК ВІЛ) менше 50 копій/мл. Критерії виключення: CD4+ Т-лімфоцитів менше 200 кл/мл, хворі на наркоманію та алкоголізм, наявність гострого запального процесу будь-якої локалізації. Характеристика пацієнтів наведена в таблиці 2.

Пацієнти були розподілені на 2 підгрупи: до першої підгрупи увійшли 57 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (30 жінок та 27 чоловіків, середній вік $51,03 \pm 1,9$ року), в яких рівень CD4+ Т-лімфоцитів на тлі кАРТ становив менше 500 кл/мл; другу підгрупу склали 85 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (45 жінок та 40 чоловіків, середній вік $47,22 \pm 1,37$ року), в яких рівень CD4+ Т-лімфоцитів на тлі кАРТ становив більше 500 кл/мл. У контрольну групу увійшла 31 ВІЛ-негативна практично здорова особа (16 чоловіків і 15 жінок) віком $47,6 \pm 1,9$ року. Всі групи були зіставні за віком, статтю та індексом маси тіла.

Клініко-демографічні показники досліджуваних пацієнтів з ВІЛ

Показник, одиниці вимірювання	Величина показника
Середній вік, років	48,9±0,97
Жінки, кількість (%)	75 (52,8)
Чоловіки, кількість (%)	67 (47,2)
Тривалість ВІЛ-інфекції з моменту діагностування, років	7,6±1,1
Тривалість АРТ, років	3,8±0,8
Кількість CD4+ Т-лімфоцитів, кл/мл	467,01±30,7
Рівень загального холестерину (ЗХ), ммоль/л	6,24±0,66
Індекс маси тіла, кг/м ²	24,6±0,5

Вміст загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали уніфікованими методами. Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald: $ЛПНЩ = ЗХ - ЛПВЩ - (0,45 \times ТГ)$. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою:

$$ІА = ЗХ - ЛПВЩ / ЛПНЩ.$$

Рівень CD4+ Т-лімфоцитів визначали методом проточної цитофлюорометрії на автоматичному біохімічному аналізаторі Random Access A-15, BioSystems S.A.

Вміст СРБ у плазмі крові визначали імунотурбідиметричним методом з латексним посиленням на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas c311, Roche з використанням набору реактивів

CRPLX, Roche Diagnostics, який дозволяє визначити рівень СРБ у діапазоні 1,00-250 мг/л.

Для статистичного аналізу розбіжностей кількісних ознак використовували параметричний t-тест Стьюдента для ознак з нормальним характером розподілу та непараметричний тест Манна-Уїтні для ознак з відмінним від нормального характером розподілу, категоризованих ознак – за допомогою точного критерію Фішера (одностороннього) в чотирипільних таблицях. Статистико-математичне оброблення даних виконали за допомогою ліцензійного офісного пакета Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі отриманих даних було встановлено, що у ВІЛ-позитивних пацієнтів кількість

CD4+ Т-лімфоцитів була достовірно меншою серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з контрольною групою (467,01±30,7 кл/мл проти 983,3±154,1 кл/мл, $p < 0,05$). Також було відмічена достовірно вища кількість CD4+ Т-лімфоцитів у підгрупі 2 порівняно з підгрупою 1 (690,86±45,76 кл/мл проти 356,2±17,45 кл/мл, $p < 0,05$). Такі відмінності в кількості CD4+ Т-лімфоцитів спостерігались на тлі більш довготривалої кАРТ у пацієнтів підгрупи 2 (4,56±0,5 року проти 2,78±0,5 року в підгрупі 1, $p < 0,05$), при цьому коефіцієнт кореляції між цими двома показниками становив $r = 0,26$ ($p < 0,05$). Статистично достовірної різниці за віком та індексом маси тіла серед досліджуваних груп виявлено не було (табл. 3.)

Таблиця 3

Клініко-демографічні показники досліджуваних пацієнтів по групах (M±m)

	ВІЛ-інфіковані (n=142)	Підгрупа 1 (CD4+ Т-лімфоцити <500 кл/мл) (n=57)	Підгрупа 2 (CD4+ Т-лімфоцити >500 кл/мл) (n=85)	Контрольна група
Вік, років	48,9±0,97	51,03±1,9	47,22±1,37	46,6±1,9
ІМТ, од.	24,6±0,5	24,6±0,89	24,7±0,7	24,1±0,8
CD4+ Т-лімфоцити, кл/мл	467,01±30,7*	356,2±17,45*	690,86±45,76*#	983,3±154,1
Тривалість кАРТ, років	3,8±0,8	2,78±0,5	4,56±0,5#	n/a

Примітки: * – достовірно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), # – достовірна різниця порівняно з підгрупою 1 ($p < 0,05$).

У ході дослідження були проаналізовані показники ліпідограми та рівня СРБ у досліджуваних групах (табл. 4).

Було встановлено, що серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували кАРТ, відмічається більш висока концентрація ЗХ порівняно з контрольною групою (6,24±0,66 ммоль/л проти 4,74±0,3 ммоль/л, $p < 0,05$). Аналогічні зміни проатерогенних показників ліпідограми також були визначені при порівнянні основних груп пацієнтів, а саме: достовірно вищі показники кількості ЛПНЩ (4,1±0,5 ммоль/л проти 2,52±0,1 ммоль/л, $p < 0,05$); ТГ (2,5±0,26 ммоль/л проти 1,31±0,31 ммоль/л, $p < 0,05$) та ІА (4,04±0,49 од. проти 2,06±0,21 од., $p < 0,05$). Також було встановлено, що у ВІЛ-інфікованих спостерігається значно менша концентрація ЛПВЩ, які вважаються антиатерогенною фракцією ліпідів (1,31±0,08 ммоль/л проти 1,52±0,06 ммоль/л, $p < 0,05$).

Вищезазначені прояви дисліпідемії супроводжувались значно вищою концентрацією СРБ

серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів (8,7±0,26 мг/л проти 1,2±0,32 мг/л, $p < 0,05$), що свідчить про високий ризик СС ускладнень. Найбільш міцний кореляційний зв'язок був встановлений між рівнем СРБ та ЗХ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,44$, $p < 0,05$) та ЛПВЩ ($r = -0,71$, $p < 0,05$).

Отримані дані вказують на те, що серед хворих на ВІЛ-інфекцію, які тривалий час приймають кАРТ, розвивається дисліпідемія ІІв типу за класифікацією D. Fredrickson (1970), яка є високоатерогенною. Негативний прогноз щодо перебігу атеросклерозу в цієї категорії хворих підтверджується високим значенням концентрації СРБ.

Аналіз отриманих даних, проведений у підгрупах, виявив такі особливості перебігу дисліпідемії (табл. 4). З часом на тлі ефективної кАРТ (2,78±0,5 року в підгрупі 1 проти 4,56±0,5 року в підгрупі 2, $p < 0,05$) спостерігається суттєве збільшення кількості CD4+ Т-лімфоцитів (356,2±17,45 кл/мл проти 690,86±45,76 кл/мл відповідно, $p < 0,05$) у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Показники ліпідограми та рівня СРБ досліджуваних пацієнтів по групах (M±m)

	ВІЛ-інфіковані (n=142)	Підгрупа 1 (CD4+ Т-лімфоцити <500 кл/мл) (n=57)	Підгрупа 2 (CD4+ Т-лімфоцити >500 кл/мл) (n=85)	Контрольна група
ЗХ, ммоль/л	6,24±0,66*	6,42±0,38*	6,05±0,26*	4,74±0,3
ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,08*	1,22±0,08*	1,41±0,15*	1,52±0,06
ТГ, ммоль/л	2,5±0,26*	2,98±0,56*	2,2±0,24*	1,31±0,31
ЛПНЩ, ммоль/л	4,1±0,5*	4,14±0,4*	4,11±0,2*	2,52±0,1
ІА, од.	4,04±0,49*	4,6±0,8*	3,4±0,42*	2,06±0,21
СРБ, мг/л	8,7±0,26*	8,9±0,2*	8,1±0,3*#	1,2±0,32

П р и м і т к и : * – достовірно порівняно з контрольною групою (p<0,05), # – достовірна різниця порівняно з підгрупою 1 (p<0,05).

По мірі покращення ефективності кАРТ виявили тенденції до зменшення концентрації ЗХ (6,05±1,3 ммоль/л у підгрупі 2 проти 6,42±0,38 ммоль/л у підгрупі 1, p>0,05), збільшення ЛПВЩ (1,41±0,15 ммоль/л проти 1,22±0,08 ммоль/л відповідно, p>0,05) та зменшення виразності тригліцеридемії (2,2±0,24 ммоль/л проти 2,98±0,56 ммоль/л відповідно, p>0,05). Поряд з такими змінами спостерігалось зменшення ІА (3,4±0,42 од. проти 4,6±0,8 од. відповідно, p>0,05), при цьому рівень ЛПНЩ не відрізнявся у підгрупах (4,11±0,2 ммоль/л проти 4,14±0,4 ммоль/л відповідно, p>0,05).

Концентрація СРБ була вищою в пацієнтів з кількістю CD4+ Т-лімфоцитів <500 кл/мл (8,9±0,2 мг/л у підгрупі 1 проти 8,1±0,3 мг/л у підгрупі 2, p<0,05).

Таким чином, на тлі підвищення кількості CD4+ Т-лімфоцити >500 кл/мл виявлена тенденція до зниження ЗХ, ТГ та ІА на тлі збільшення ЛПВЩ, проте ці показники залишаються в межах дисліпідемії Ів типу за класифікацією D.

Fredrickson. При цьому концентрація ЛПНЩ не змінюється, а рівень СРБ зменшується незначно, що свідчить про несприятливий прогноз щодо ризику прогресування атеросклерозу та СС ускладнень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймають кАРТ, встановлене формування високоатерогенної дисліпідемії Ів типу за класифікацією D. Fredrickson.

2. Виразність дисліпідемії залежить від тривалості кАРТ і досягнутого рівня CD4+ Т-лімфоцитів та має більш проатерогенний профіль при меншій тривалості кАРТ та нижчій кількості CD4+ Т-лімфоцитів.

3. Концентрація ЛПНЩ і СРБ не залежить від тривалості кАРТ і рівня CD4+ Т-лімфоцитів та залишається підвищеною, що свідчить про високий ризик прогресування атеросклерозу та СС ускладнень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жукова В.А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы / В.А. Жукова, С.А. Шальнова, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 90–95.
2. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Укр. кардіол. журнал. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
3. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis / F. D'Ascenzo, E. Cerrato, A. Calcagno [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 240. – P. 197–204.
4. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in

initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Ausburg Cohort study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Frohlich [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 237–242.

5. Chetty R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma / R. Chetty, S. Batitang, R. Nair // Hum. Pathol. – 2000. – Vol. 31. – P. 374-379.

6. Epidemiology of coronary heart disease in HIV infected versus uninfected individuals in developed countries / S. Lang, F. Boccara, M. Mary-Krause [et al.] // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 108. – P. 206–215.

7. Estrada V. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy / V. Estrada, J. Portilla // *AIDS Rev.* – 2011. – Vol. 13. – P. 49–56.

8. Haverkate F. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina / F. Haverkate, S. Thompson, S. Pyke // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 462–466.

9. HIV and Ischemic Heart Disease / A. Vachiat, K. McCutcheon, N. Tsabedze [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, N 1. – P. 73–82.

10. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies / E. Hulten, J. Mitchell, J. Scally [et al.] // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 1826–1835.

11. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease / V.A. Triant, H. Lee, C. Hadigan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2506–2512.

12. Kuller L. H. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study / L. H. Kuller, R. P. Tracy, J. Shaten // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144. – P. 537–547.

13. Mendall M.A. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular risk factors for men / M.A. Mendall, D.P. Strachan // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 21. – P. 2584–2590.

14. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk / P.M. Ridker // *JACC.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2129–2138.

15. Robbs J.V. Management of HIV vasculopathy: a South African experience / J.V. Robbs, N. Paruk // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39, N 1. – P. 25–31.

16. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection / Z.H. Tseng, E.A. Secemsky, D. Dowdy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1891–1896.

REFERENCES

1. Zhukova VA, Shalnova SA, Metelskaya VA. [C-reactive protein: the current state of the problem]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2011;1:90-95. Russian.

2. Lutai MI. [Atherosclerosis: a modern view of pathogenesis]. *Ukrainsky kardiologichny Journal.* 2004;1:22-34. Russian.

3. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240:197-204.

4. Koenig W, Frohlich M, et al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99:237-42.

5. Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol.* 2000;31:374-9.

6. Lang S, Boccardi F, Mary-Krause M, et al. Epidemiology of coronary heart disease in HIV-infected versus uninfected individuals in developed countries. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:206-15.

7. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2011;13:49-56.

8. Haverkate F, Thompson S, Pyke S. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet.* 1997;349:462-6.

9. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, et al. HIV and Ischemic Heart Disease *J Am Coll Cardiol* 2017;69(1):73-82.

10. Hulten E, Mitchell J, Scally J, et al. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2009;95:1826-35.

11. Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12.

12. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 1996;144:537-47.

13. Mendall MA, Strachan DP. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular risk factors for men. *Eur Heart J.* 2001;21:2584-90.

14. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. *JACC.* 2007;49:2129-38.

15. Robbs JV, Paruk N. Management of HIV vasculopathy: a South African experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39 Suppl 1:25-31.

16. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1891-6.

