

**ПОШИРЕНІСТЬ ТА ПОТЕНЦІАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ  
ЛІПОДИСТРОФІЧНОГО СИНДРОМУ, ДИСЛІПІДЕМІЙ  
АСОЦІЙОВАНИХ З ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ НА ФОНІ  
АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ**

*Л. Н. Приступа, д-р мед. наук, професор;*

*О. В. Псарьова\*; В. М. Бутенко\*,*

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми;*

*\*Сумський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом, м. Суми*

*Інфекція вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) визначається як хронічне вірусне захворювання, яке підлягає лікуванню. Основним методом терапії ВІЛ-інфекції та спричиненого нею синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) є антиретровірусна терапія (АРТ). Завдяки розширенню доступу до лікування поліпшено якість і збільшено тривалість життя людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом. Проте необхідність пожиттєвого лікування потребує всебічного моніторингу АРТ у кожного пацієнта. Поряд з оцінкою ефективності своєчасне виявлення та усунення побічної дії АРТ – провідні чинники забезпечення прихильності до лікування та попередження розвитку резистентності вірусу до ліків. Складність диференціації симптоматики основного захворювання і клінічних проявів побічних реакцій АРТ – серйозна проблема лікування ВІЛ/СНІДу. У статті наведено огляд літератури щодо поширеності та потенціальних механізмів розвитку ліподистрофічного синдрому, дисліпідемій, асоційованих з вірусом імунодефіциту людини на фоні антиретровірусної терапії.*

**Ключові слова:** вірус імунодефіциту людини, антиретровірусна терапія, ліподистрофічний синдром, дисліпідемія.

*Инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) определяется как хроническое вирусное заболевание, которое подлежит лечению. Основным методом терапии ВИЧ-инфекции и вызванного ею синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) является антиретровирусная терапия (АРТ). Благодаря расширению доступа к лечению наблюдается улучшение качества и увеличение продолжительности жизни людей, которые живут с ВИЧ/СПИДом. Однако необходимость пожизненного лечения требует всестороннего мониторинга АРТ у каждого пациента. Вместе с оценкой эффективности своевременное выявление и устранение побочной реакции АРТ - основные показатели обеспечения приверженности к лечению и предотвращения развития резистентности вируса к препаратам. Сложность дифференциации симптоматики основного заболевания и клинических проявлений побочных реакций АРТ – серьезная проблема лечения ВИЧ/СПИДа. В статье представлен обзор литературы относительно распространенности и потенциальных механизмов развития липодистрофического синдрома, дислипидемий, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека на фоне антиретровирусной терапии.*

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, липодистрофический синдром, дислипидемии.

**ВСТУП**

Сучасні комбіновані схеми АРТ із включенням інгібіторів протеази (ІП) суттєво знижують захворюваність і смертність та покращують якість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1, 2]. З іншого боку, доведено, що АРТ, особливо при застосуванні ІП, у значної кількості хворих призводить до метаболічного синдрому (МС), проявами якого є ліподистрофія/ліпоатрофія, дисліпідемія (у 70 пацієнтів), цукровий діабет (ЦД) II типу (8-10 пацієнтів), інсулінорезистентність (зростання

рівнів С-пептиду та інсуліну), лактатацидоз, неалкогольний стеатогепатит [3,4,5,6,7]. Так, згідно з даними дослідження, в якому взяли участь 710 пацієнтів із ВІЛ, 17 мали МС, який був пов'язаний із застосуванням ставудину і комбінації лопінавір/ритонавір [8].

МС асоціюється із зростанням ризику серцево-судинних ускладнень: артеріальна гіпертензія реєструється при цьому майже у 75 хворих, порушення згортання крові – у 25 хворих, які отримують АРТ [9,10]. Зростає також ризик ранніх атеросклеротичних ускладнень та ішемічної хвороби серця внаслідок ендотеліальної дисфункції [11,12]. Тому згідно з останніми клінічними рекомендаціями необхідний моніторинг кардіоваскулярного ризику у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ [9,13,14].

#### МЕТА

Метою був аналіз літератури щодо поширеності та потенціальних механізмів розвитку ліподистрофічного синдрому та дисліпідемій, асоційованих з вірусом імунодефіциту людини на фоні АРТ.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед побічних ефектів АРТ ліподистрофічний синдром займає особливе місце та включає метаболічні ускладнення і порушення розподілу жирової клітковини. Поширеність цього синдрому, за даними популяційних досліджень, становить 30-50, а у проспективному дослідженні, що тривало 18 місяців, – 17 [15]. Спочатку термін «ліподистрофія» застосовувався для станів з місцевою або генералізованою атрофією підшкірної жирової тканини. У контексті ВІЛ-інфекції ліподистрофічним синдромом почали називати аномальний розподіл жирових відкладень у поєднанні з метаболічними порушеннями у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують ПП [16]. Згодом до ліподистрофічного синдрому стали відносити й інші порушення, зокрема остеопенію і підвищення рівня лактату в крові.

Виснаження жирових депо і накопичення надмірно розвиненої жирової тканини може відбуватися в різних анатомічних ділянках. Локальна втрата жиру (ліпоатрофія) відзначається в 1-64 ВІЛ-інфікованих осіб, відкладення жиру (ліпогіпертрофія) – в 1-68 випадків, а їх поєднання – у 2-84 випадків [17]. В одних клінічних випадках жирова тканина накопичується на задній поверхні шиї (горб буйвола), в надключичній зоні, в ділянці живота (так зване вісцеральне ожиріння), молочних залозах або в підшкірно-жировій клітковині у вигляді неінкапсульованих ліпом (синдром Маделунга). В інших – переважає ліпоатрофія з втратою щічного жиру й інших структурних жирових відкладень на обличчі (синдром втрати жирових подушечок Біша), підшкірного жиру кінцівок і сідниць [18].

У дослідженнях MACS (багатоцентрове когортне дослідження СНІДу) та FRAM (дослідження перерозподілу жиру та метаболічних порушень при ВІЛ-інфекції) частота периферичної ліпоатрофії у ВІЛ-інфікованих чоловіків, які отримували АРТ не менше двох років, становила 20, а у неінфікованих – 1-2 [19,20,21].

Проспективні дослідження показали, що збільшення жирової клітковини в перші місяці АРТ змінюється її поступовою втратою в подальші роки. Кількість вісцерального жиру збільшується на початку лікування, а потім залишається стабільною [22].

Ліподистрофія (особливо ліпоатрофія) можлива при лікуванні будь-якими комбінаціями антиретровірусних препаратів, але частіше спостерігалася при лікуванні схемами, що містять аналоги нуклеозидів та ПП. Ризик ліподистрофії зростає з тривалістю лікування, віком пацієнта і рівнем імунодефіциту. Атрофія підшкірної жирової

клітковини спостерігається тільки при лікуванні нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), проте при поєднанні НІЗТ з ІІ розвивається швидше. З аналогів нуклеозидів частіше усього ліпоатрофію викликає ставудин, особливо якщо він поєднується з діданозином. У хворих, які раніше не отримували АРТ, тенофовір у поєднанні з ламівудином і ефавіренземом викликає меншу атрофію жирової тканини на ногах, ніж ставудин у такій самій комбінації [23]. Дуже часто вищеписані зміни зовнішності супроводжує комплекс метаболічних порушень. До них відносять периферичну і печінкову інсулінорезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемію, ЦД II типу, гіперхолестеринемію, підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) і зниження рівня ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). Нерідко ці метаболічні порушення з'являються і наростають до того, як стане помітним перерозподіл жирової тканини. Частота ІР і порушення толерантності до глюкози в різних публікаціях становить від 20 до 50 залежно від характеру дослідження і методів вимірювання. ЦД розвивається рідше - в 1-6 випадків. У хворих з ліподистрофією відзначається найвища частота метаболічних порушень. Гіперліпідемія - частий побічний ефект АРТ, особливо при лікуванні схемами, що включають ІІ. Рівень ЛПВГ у багатьох ВІЛ-інфікованих знижений вже на початку терапії і на тлі антиретровірусних засобів не змінюється. Найпоширеніше порушення ліпідного профілю - гіпертригліцеридемія, окремо або у поєднанні з гіперхолестеринемією. Ліпідні показники, як правило, досягають плато і стабілізуються через декілька тижнів від початку терапії або заміни схеми. Лікарські дисліпідемії характеризуються підвищенням рівнів ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ). Уточнення ліпідного профілю показало підвищення рівнів аполіпопротеїдів В, СІІ і Е. У тих, хто отримував ІІ, відмічено підвищення рівнів ліпопротеїду А. При лікуванні ефавіренземом можлива легка гіперхолестеринемія, а при лікуванні невірапіном рівні холестерину підвищуються рідко. Схеми із ставудином викликають ранне і статистично значуще підвищення рівнів тригліцеридів і холестерину. Важливо відмітити, що ВІЛ-інфекція сама по собі може викликати порушення ліпідного обміну. При прогресуванні захворювання рівні загального холестерину і ЛПВГ знижуються, а тригліцеридів - підвищуються.

Сама ВІЛ-інфекція асоційована з атерогенною дисліпідемією, яка включає низькі рівні ЛПВГ і гіпертригліцеридемію. Противірусна терапія може посилювати дисліпідемію, і дисліпідемія може розвиватися у 70-80 пацієнтів із ВІЛ, які отримують лікування, у більшості випадків із гіпертригліцеридемією (60 пацієнтів, які отримують лікування).

Гіпертригліцеридемія також асоційована з противірусною терапією. У дослідженні, в яке було включено 113 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ІІ, і 45 ВІЛ-інфікованих, які не отримували ці препарати, встановлено, що ІІ сприяли підвищенню рівнів тригліцеридів вище 2,0 ммоль/л (50 і 22 відповідно), загального холестерину вище 5,5 ммоль/л (58 і 11 відповідно) і також виникненню комбінованої гіпертригліцеридемії/гіперхолестеринемії (38 і 5 відповідно) порівняно з пацієнтами, які не приймали ці препарати.

Встановлено, що у пацієнтів, які отримували саквінавір, ритонавір, нелфінавір або інданавір, через 3-6 місяців спостерігалось підвищення рівнів холестерину на 15, а тригліцеридів - на 25 порівняно з початковими рівнями [24, 25].

Відносно патогенезу ліподистрофії при ВІЛ-інфекції доки немає єдиної думки. Більшість дослідників дотримуються тієї точки зору, що

ліподистрофічний синдром обумовлений побічними діями двох класів антиретровірусних препаратів (НІЗТ та ІІ), однак ряд досліджень, у тому числі нещодавно завершене «Дослідження ВІЛ-інфекції в амбулаторній практиці» (HOPS), не підтвердив цієї гіпотези [26]. Інші дослідники вважають, що в патогенезі ліподистрофії при ВІЛ-інфекції відіграє роль відновлення імунітету або дія цитокінів [27,28]. У підшкірній клітковині в осіб з ліпоатрофією виявлений підвищений вміст цитокінів та макрофагів, які їх виробляють [29].

Помічено, що з віком ризик ліподистрофії підвищується [30-34]. Расова приналежність також має значення, оскільки частіше ліподистрофія розвивається у білих [32,34]. Периферична ліпоатрофія частіше розвивається у чоловіків, а ожиріння тулуба - у жінок. У деяких дослідженнях вагомими факторами стосовно ліподистрофії були число лімфоцитів CD4, рівень вірусної РНК, наявність СНІДу, відновлення імунітету і початковий індекс маси тіла (ІМТ), однак значущість цих факторів не доведена [32,33,35].

Є переконливі дані про те, що провідну роль у розвитку ліпоатрофічного компонента ліподистрофії при ВІЛ-інфекції відіграє мітохондріальна токсичність НІЗТ. Клінічно це проявляється жировою дистрофією печінки, підвищенням рівня лактату крові і полінейропатією. Відомо, що НІЗТ гальмують -полімерази мітохондріальної ДНК (мтДНК) - фермент, який необхідний для реплікації мтДНК. Енергетичний обмін усіх метаболічно активних клітин, необхідний для їх нормального функціонування, можливий лише при постійній реплікації мтДНК. Цей процес, у свою чергу, потребує участі фермента ДНК-полімерази і має потребу в постійному припливі нуклеозидів. Мітохондріальна ДНК-полімераза має також активність зворотної транскриптази, чим, мабуть, пояснюється зв'язування мітохондріальної ДНК-полімерази з НІЗТ. В експериментах показано, що захоплення НІЗТ мітохондріями, подальше фосфорилування і вбудовування НІЗТ у ДНК можливі тільки при відповідних параметрах фармакодинаміки. Ці параметри (активність тимідинкінази, специфічність транспортних систем мембран мітохондрій до нуклеотидів та інші) у зидовудина і ставудина відрізняються, чим частково і пояснюється більш висока частота ліпоатрофії при лікуванні ставудином [36-39]. Порушення функції мітохондрій при лікуванні НІЗТ може бути зумовлена такими механізмами: конкурентним гальмуванням ДНК-полімерази і порушенням її реплікації, дисфункцією мітохондріальних ферментів, відокремленням окиснення і фосфорилування та індукцією апоптозу. В декількох дослідженнях показано, що пригнічення реплікації мтДНК і структурні зміни мітохондрій можуть призводити до посилення апоптозу в ліпоцитах підшкірної клітковини [39, 40].

Роль ІІ в індукції ліпоатрофії може полягати у пригніченні диференціювання та дозрівання адипоцитів [41-43] шляхом гальмування SREBP-1 (sterol regulatory enhancer protein-1), який активує транскрипцію таких чинників, як PPAR- (peroxisome proliferator activated receptor), що регулює захоплення і синтез ВЖК, диференціювання та дозрівання ліпоцитів і захоплення ними глюкози [44,45].

ІІ асоційовані з дисліпідемією прямо (за рахунок індукції біосинтезу холестерину або жирних кислот) або опосередковано (за рахунок розвитку ІР). Потенційні механізми включають зміну адипогенезу, ліполізу і підвищення синтезу тригліцеридів у печінці.

ІІ пригнічують деградацію аполіпопротеїну В, що, у свою чергу, призводить до підвищення рівня ліпідів [46]. Важливу роль у розвитку дисліпопротеїдемії на фоні лікування ІІ має генетична схильність.

Показано, що у хворих, гетеро- або гомозиготних за аполіпропротеїном Е-2, на фоні лікування ІІ сироваткові рівні тригліцеридів і холестерину вищі [47,48].

ІР у ВІЛ-інфікованих, які отримують АРТ, має декілька причин. Серед них – пряма дія антиретровірусних препаратів, непрямий вплив перерозподілу жиру, хронічне запалення, яке виникає внаслідок ВІЛ, і жирова дистрофія печінки. Мабуть, це пов'язано з порушенням захоплення глюкози клітинами внаслідок пригнічення функції білка – переносника глюкози GLUT4 – і фосфорилування глюкози [49, 50]. Зниження чутливості до інсуліну може бути також результатом підвищення рівня ВЖК, обумовленого ліпоатрофічним і ліпогіпертрофічним компонентами ліподистрофічного синдрому. Підвищення їх рівня може впливати на транспорт глюкози шляхом зниження фосфорилування субстрату рецептора IRS-1 фосфатидилінозитол-3-кінази, що призводить до порушення внутрішньоклітинної передачі сигналу та дії інсуліну, особливо у м'язах і печінці [51-53]. Цікаво, що посилення ліполізу та підвищення у крові рівня ВЖК відмічалось і при ізольованому накопиченні вісцерального жиру (метаболічно більш активного), і при ізольованому зменшенні об'єму підшкірної клітковини на кінцівках [54,55]. ВІЛ-інфекція і антиретровірусні препарати, які впливають на зміну кількості та розподіл жиру, можуть порушувати цитокінову регуляцію обміну глюкози. Особлива зацікавленість виникла до адипонектину, який може підвищувати чутливість клітин до інсуліну. Описаний зв'язок між низьким рівнем адипонектину і зниженням об'єму підшкірної клітковини на кінцівках [56].

У дослідженні MACS у когорти пацієнтів, які почали АРТ, кількісно оцінювали чутливість до інсуліну за індексом QUICKI [57]. У ВІЛ-інфікованих чоловіків ІР була більш вираженою, ніж у чоловіків за відсутності ВІЛ-інфекції, незалежно від того, отримували вони один чи два НІЗТ, ІІ або АРТ без ІІ чи взагалі не отримували АРТ, це доводить те, що в розвитку ІР відіграє роль і сама ВІЛ-інфекція, і АРТ [57]. Після стандартизації порівнюваних груп за віком, ІМТ, расовою приналежністю, низьким рівнем CD4-лімфоцитів, наявністю гепатиту С і родинного анамнезу ЦД, ІР виявилася найбільш тяжкою у групі, які отримували АРТ з ІІ. Розвиток ІР залежав також від тривалості лікування НІЗТ (але не ІІ і ННІЗТ), що свідчить, швидше, про непрямую дію НІЗТ на ІР через ліпоатрофію [58]. При порівнянні окремих препаратів найбільший ризик гіперінсулінемії був пов'язаний із прийманням ставудину.

Питання патогенезу ІР досі залишаються відкритими. Найсучаснішою гіпотезою є розвиток хронічного запального процесу в жировій тканині, що виникає внаслідок гіперпродукції білків запалення – цитокінів – адипоцитами і макрофагами (МФ) жирової тканини [59,60]. Зовсім нещодавно була встановлена пряма залежність між розвитком ІР і збільшенням концентрації білків гострої фази, таких, як С-реактивний протеїн (СРП), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інгібітор активатора плазміногену-1 [61-63]. Встановлення факту інфільтрації жирової тканини МФ дало змогу частково пояснити зв'язок між ожирінням і розвитком запалення. При нормальній масі тіла (МТ) у жировій тканині кількість МФ становить 5-10, а при надмірній МТ – кількість МФ збільшується до 60 від усіх клітин тканини. Збільшення МТ і відповідно кількості жирової тканини призводить до більш інтенсивного синтезу цитокінів, що сприяє прогресії запального процесу і пов'язаних із цим станом метаболічних порушень [64-66].

У жировій тканині виділено два підтипи МФ. МФ типу І продукують велику кількість прозапальних цитокінів, а саме: ФНП-, ІЛ-6, ІЛ-12,

ІЛ-1, які індукують розвиток ІР і ЦД II типу. МФ типу II активуються під впливом Т-лімфоцитів та продуктів їх секреції, а саме: ІЛ-4, ІЛ-13, продукують ІЛ-10, забезпечують тканинну регенерацію і порівняно з МФ типу I мають антидіабетогенний ефект, оскільки продукують значно меншу кількість прозапальних білків. МФ типу I беруть участь у розвитку ІР.

При надмірній МТ адипоцити продукують у великій кількості ФНП-, який, у свою чергу, стимулює продукцію моноцитхемоатрактуючого фактора-1 (МХФ-1) преадипоцитами. МХФ-1 відповідними сигналами посилює міграцію МФ до жирової тканини так, що їх кількість суттєво збільшується, а відповідно, зростає і секреція останніми ФНП-, ІЛ-6 та ІЛ-1 [67,68].

Вміст ФНП- підвищується зі збільшенням МТ і розвитком ІР. Надмірна кількість ФНП- значно підвищує інтенсивність процесів ліполізу за рахунок пригнічення активності ліпопротеїніліпази. Результатом цього є збільшення вмісту ВЖК, що викликає надмірну секрецію інсуліну і призводить до розвитку ІР. У хворих, які втрачають МТ, спостерігають зниження вмісту ФНП- і підвищення активності ліпопротеїніліпази. ІЛ-6 і ФНП- активують ліполіз в адипоцитах, підвищення вмісту ВЖК, що спричиняє погіршення чутливості до інсуліну з розвитком ІР у гепатоцитах та інших клітинах. Близько 30 від загального вмісту ІЛ-6 продукується адипоцитами. ІЛ-6 відіграє «контролюючу» роль у метаболізмі СРП чутливого маркера системного запального процесу, який виконує неспецифічну захисну функцію у відповідь на порушення структури тканин в організмі або інфекцію. Підвищений вміст СРП спостерігається у курців, літніх людей, хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, ожиріння, ЦД II типу, МС, при підвищенні вмісту гомоцистеїну та ЛПНГ [69, 70]. При підвищенні СРП до 0,06 мг/дл відмічали позитивний взаємозв'язок із ожирінням, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеролемією, гіперінсулінемією та гіперурикемією, а при перевищенні СРП 0,11 мг/дл – зі зниженням вмісту ЛПВГ, артеріальною гіпертензією. Підвищення вмісту СРП до 0,06-0,1 мг/дл визначено як незначне, до 0,11-1,00 мг/дл – середнє. Дослідження «Insulin Resistance Atherosclerosis Study» показало пряму кореляцію між підвищенням вмісту СРП та ІМТ, окружністю талії, систолічним артеріальним тиском, рівнем глюкози та інсуліну, дисліпідемією [61, 67, 70].

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, результати аналізу літературних джерел свідчать, що АРТ суттєво знижує захворюваність і смертність та покращує якість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проте, з іншого боку, особливо при застосуванні ІП, у значної кількості хворих призводить до МС, проявами якого є ліподистрофія/ліпоатрофія, дисліпідемія, ЦД II типу, ІР, лактатацидоз, неалкогольний стеатогепатит. Встановлено, що найбільш значущими механізмами розвитку ліподистрофічного синдрому та дисліпідемій, асоційованих із ВІЛ, є мітохондріальна токсичність НІЗТ та розвиток хронічного запального процесу в жировій тканині, що виникає внаслідок гіперпродукції цитокінів адипоцитами та МФ жирової тканини.

Перспективою подальших досліджень є вивчення клініко-патогенетичних особливостей дисліпідемій на фоні АРТ та розроблення ефективних методів їх профілактики.

## SUMMARY

### PREVALENCE AND POTENTIAL MECHANISM OF THE DEVELOPMENT OF LYPODISTROFICIAL SYNDROME, DYSLIPIDEMIA ASSOCIATED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS ON THE BACKGROUND OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

*L.N. Prystupa, O.V. Psaryova\*, V.B. Butenko\*,*

*Medical institute of Sumy State University, Sumy;*

*\*Sumy Regional center of prevention and struggle with AIDS, Sumy*

*The infection of a human immunodeficiency virus (HIV) is defined as chronic virus disease which is subject to treatment. The main method of therapy of HIV-infection and an acquired syndrome of immunodeficiency of a person (AIDS) which is caused by that infection is an antiretroviral therapy (ART). Through the expansion of access to the treatment the quality is improved and the duration of people's life is increased for those, who live with HIV or AIDS. But the necessity of lifetime treatment needs comprehensive monitoring of every patient's ART. Close to the efficiency mark is timely detection and elimination of side effects of ART – these are the leading factors of software of adherence to treatment and warning of development of virus's resistance to medicine. The difficulty of differentiation of symptoms of main disease and clinical manifestations of collateral reactions on ART – is a serious problem of HIV and AIDS treatment. Literature review as to prevalence and potential mechanisms of the development of lipodystrofigical syndrome, dyslipidemia associated with the human immunodeficiency virus on the background of antiretroviral therapy is mentioned in the article.*

**Key words:** *human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, lipodystrofigical syndrome, dyslipidemia.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Crane H.M. Initiating highly active antiretroviral therapy with newer protease inhibitors is associated with better survival compared to first-generation protease inhibitors or nevirapine / H.M. Crane, van S.E. Rompaey, M.M. Kitahata // AIDS Patient. Care STDS. – 2007. – Vol. 21, № 12. – P. 920-929.
2. Hürlimann D. HIV infection, antiretroviral therapy, and endothelium / D. Hürlimann, R. Weber, F. Enseleit, T.F. Lüscher // Herz. - 2005. – Vol. 30, № 6. – P. 472-480.
3. Baril J.G. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects / J.G. Baril, P. Junod, R. Leblanc et al. // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 233-243.
4. Autar R.S. Relationships between drug exposure, changes in metabolic parameters and body fat in HIV-infected patients switched to a nucleoside sparing regiment / R.S. Autar, M.A. Boyd, F.W. Wit et al. // Antivir. Ther. – 2007. – Vol. 12, № 8. – P. 1265-1271.
5. Samaras K. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia / K. Samaras, H. Wand, M. Law et al. // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30, № 1. – P. 113-119.
6. Bonnet F. Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipoatrophy in HAART-receiving patients / F. Bonnet, J. Bernard, J. Fauvel et al. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 169-171.
7. Buchacz K. Changes in lipid profile over 24 months among adults on first-line highly active antiretroviral therapy in the home-based AIDS care programe in rural Uganda / K. Buchacz, P.J. Weidle, D. Moore et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. - 2008. - Vol. 47, № 3. – P. 304-311.
8. Ho J.E. Cardiology Division, San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, California, USA / J.E. Ho, P.Y. Hsue; пер. К. Кремец // Сердечно-сосудистые проявления ВИЧ-инфекции. – 2008. – С. 15-20.
9. Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk / G. Barbaro // Am. J. Ther.– 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 248-260.
10. Andersen O. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy / O. Andersen, J. Eugen-Olsen, K. Kofoed et al. // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 209-216.
11. Calza L. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy / L. Calza, R. Manfredi, D. Pocaterra, F. Chiodo // J. Infect. – 2008. – Vol. 57, № 1. - P. 16-32.
12. Mu H. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction / H. Mu, H. Chai, P.H. Lin et al. // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 632-643.
13. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection / G. Barbaro // Curr. HIV Res. – 2006. – Vol. 4, № 1 – P. 79-85.

14. Handan W. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection / W. Handan // *AIDS*. - 2007. - Vol. 21, № 18. - P. 2445-2453.
15. Martinez E. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study / E. Martinez, A. Mocroft, M.A. Garcia-Viejo et al. // *Lancet*. - 2001. - Vol. 357. - P. 592-598.
16. Carr A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors / A. Carr, K. Samaras, S. Burton et al. // *AIDS*. - 1998. - Vol. 12. - P. 51-58.
17. Carr A. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a casecontrol study / A. Carr, S. Emery, M. Law et al. // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361. - P. 726-735.
18. Grunfeld C. Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy / C. Grunfeld // *AIDS*. online edition, DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833ac7a2. - 2010. Medline абстракт.
19. Shimokata H. Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity / H. Shimokata, J.D. Tobin, D.C. Muller et al. // *J. Gerontol.* - 1989. - Vol. 44, № 2. - P. 66-73.
20. Kingsley L. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in the Multicenter AIDS Cohort Study. In: Program and abstracts of the 8<sup>th</sup> conference on Retroviruses and Opportunistic Infections / L. Kingsley, E. Smit, S. Riddler et al. // February 4-8. - 2001. - Chicago. - Abstract 538.
21. Bacchetti P. Fat distribution in men with HIV infection / P. Bacchetti, B. Gripshover, C. Grunfeld et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2005. - Vol. 40, № 2. - P. 121-131.
22. Mallon P.W. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy / P.W. Mallon, J. Miller, D.A. Cooper, A. Carr // *AIDS*. - 2003. - Vol. 17. - P. 971-979.
23. Gallant J.E. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial / J.E. Gallant, S. Staszewski, A.L. Pozniak et al. // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292. - P. 191-201.
24. Крейг Е. Лечение дислипидемии, ассоциированной с ВИЧ: роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот / Е. Крейг, М.П. Трунг, А.М. Готто. - 2006. - С. 10-17.
25. Denise L. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey) / L. Denise // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - Dec. 1. - 2006. - Vol. 43. - P. 458-466.
26. Lichtenstein K.A. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients / K.A. Lichtenstein, K.M. Delaney, C. Armon et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2003. - Vol. 323, № 1. - P. 48-56.
27. Ledru E. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy; contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome / E. Ledru, N. Christeff, O. Patey et al. // *Blood*. - 2000. - Vol. 95, № 10. - P. 3191-3198.
28. Kotler D.P. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects / D.P. Kotler, K. Rosenbaum, J. Wang, R.N. Pierson // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* - 1999. - Vol. 20, № 3. - P. 228-237.
29. Hammond E. Assessing the contribution of ART, HIV and host factors to adipose tissue changes occurring in HIV-infected individuals: risk profile for lipoatrophy / E. Hammond, D. Nolan, E. Mckinnon et al. // In: Program and abstracts of the 7<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. - Dublin, Ireland, 2005, Nov. 13-16. - Suppl. 3. - P. 4. - Abstract 2.
30. Schambelan M. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel / M. Schambelan, C.A. Benson, A. Carr et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2002. - Vol. 31, № 3. - P. 257-275.
31. Bernasconi E. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study / E. Bernasconi, K. Boubaker, C. Junghans et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2002. - Vol. 31, № 1. - P. 50-55.
32. Heart K.V. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and tryglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database / K.V. Heart, R.S. Hogg, K.J. Chan et al. // *AIDS*. - 2001. - Vol. 15, № 2. - P. 231-239.
33. Thiebaunt R. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquis en Aquitaine / R. Thiebaunt, V. Daucoourt, P. Mercie et al. // *Clin. Infect. Dis.* - 2000. - Vol. 31, № 6. - P. 1482-1487.
34. Lichtenstein K.A. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population / K.A. Lichtenstein, D.J. Ward, A.C. Moorman et al. // *AIDS*. - 2001. - Vol. 15, № 11. - P. 1389-1398.
35. Joly V. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: result of a substudy from a comparative trial / V. Joly, P. Flandere, V. Meiffredy et al. // *AIDS*. - 2002. - Vol. 16, № 18. - P. 2447-2454.



36. Brinkman K. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy / K. Brinkman, J.A. Smeitink, J.A. Romijn, P. Reiss // *Lancet*. - 1999. - Vol. 354, № 9184. - P. 1112-1115.
37. Walker U.A. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients / U. A. Walker, M. Bickel, S. L. Lutke et al. // *J. Acquire Immune Defic. Syndr.* - 2002. - Vol. 29, № 2. - P. 117-121.
38. Shikuma C.M. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy / C.M. Shikuma, N. Hu, C. Milne et al. // *AIDS*. - 2001. - Vol. 15, № 14. - P. 1801-1809.
39. Mallon P.W. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA / P.W. Mallon, P. Unemori, R. Sedwell et al. // *J. Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 191, №10. - P. 1686-1696.
40. McComsey G.A. Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine / G.A. McComsey, D.M. Paulsen, J.T. Longren et al. // *AIDS*. - 2005. - Vol. 19, № 1. - P. 15-23.
41. Caron M. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance / M. Caron, M. Auclair, C. Vigouroux et al. // *Diabetes*. - 2001. - Vol. 50, № 6. - P. 1378-1388.
42. Lenhard J.M. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro / J.M. Lenhard, E.S. Furfine, R.G. Jain et al. // *Antiviral. Res.* - 2000. - Vol. 47, № 2. - P. 121-129.
43. Dowell P. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors / P. Dowell, C. Flexner, P.O. Kwitrovich, M.D. Lane // *J. Biol. Chem.* - 2000. - Vol. 275, № 52. - P. 41325-41332.
44. Bastard J.P. Association between altered expression of adipogenic factor SPREBR1 in lipodystrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance / J.P. Bastard, M. Caron, H. Vidal et al. // *Lancet*. - 2002. - Vol. 359, № 9311. - P. 1026-1031.
45. Addy C.L. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART / C.L. Addy, A. Gavrilu, S. Tsiodras et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol. 88. - P. 627-636.
46. Liang J.S. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia / J.S. Liang, O. Distler, D.A. Cooper et al. // *Nat. Med.* - 2001. - Vol. 7, № 12. - P. 1327-1331.
47. Grunfeld C. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome / C. Grunfeld, W. Doerrlet, M. Pfeng et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1997. - Vol. 82, № 11. - P. 3734-3740.
48. Behrens G. ApoE genotype and protease-inhibitor-associated hyperlipidemia / G. Behrens, H.H. Schmidt, M. Stoll, R.E. Schmidt // *Lancet*. - 1999. - Vol. 354, № 9172. - P. 76.
49. Behrens G.M. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy / G.M. Behrens, A.R. Boerner, K. Weber et al. // *J. Clin. Invest.* - 2002. - Vol. 110, № 9. - P. 1319-1327.
50. Murata H. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations / H. Murata, P.W. Hruz, M. Mueckler // *Aids*. - 2002. - Vol. 16, № 6. - P. 859-863.
51. Dresner A. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity / A. Dresner, D. Laurent, M. Marcucci et al. // *J. Clin. Invest.* - 1999. - Vol. 103, № 2. - P. 253-259.
52. Anai M. Enhanced insulin-stimulated activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the liver of high-fat-fed rats. *Diabetes* / M. Anai, M. Funaki, T. Ogiyama et al. - 1999. - Vol. 48, № 1. - P. 158-169.
53. Shao J. Phosphatidylinositol 3-kinase redistribution is associated with skeletal muscle insulin resistance in gestational diabetes mellitus / J. Shao, H. Yamashita, L. Qiao et al. // *Diabetes*. - 2002. - Vol. 51, № 1. - P. 19-29.
54. Hadigan C. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy / C. Hadigan, J.B. Meigs, C. Corcoran et al. // *Clin. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 32, № 1. - P. 130-139.
55. Mynarcik D.C. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy / D.C. Mynarcik, M.A. McNurlan, R.T. Steigbigel et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2000. - Vol. 25, № 4. - P. 312-321.
56. Mynarcik D.C. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution / D.C. Mynarcik, T. Combs, M.A. McNurlan et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2002. - Vol. 31, № 5. - P. 514-520.
57. Brown T.T. Incidence of pre-diabetes and diabetes in the multicenter AIDS cohort study. In: Program and abstracts of the 5<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and

- Lipodystrophy in HIV / T.T. Brown, S.R. Cole, X. Li et al. // Paris. – July 8-11. - 2003. – Vol. 33. - Abstract 8.
58. Brown T.T. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study / T.T. Brown, S.R. Cole // Aids. – 2005. - Vol. 19, № 13. – P. 1375-1383.
  59. Sinaiko A. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence / A. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran et al. // Circulation. – 2005. –Vol. 111. – P. 1985-1991.
  60. Wisse B. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity / B. Wisse // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 2792-2800.
  61. Lambert M. C-Reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents / M. Lambert, E. Delvin, G. Paradis et al. // Clinical Chemistry. – 2004. – Vol. 50, №10. – P. 1762-1768.
  62. Luca C. Inflammation and insulin resistance / C. Luca, J. Olefsky // FEBS Letters. – 2008. – Vol. 582. – P. 97-105.
  63. Matter C. RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted), inflammation, obesity, and the metabolic syndrome / C. Matter, C. Handschin // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 946-948.
  64. Liang C. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis / C. Liang, S. Han, T. Senokuchi // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 1546-1555.
  65. Taeye B. Macrophage TNF-contributes to insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obesity / B. Taeye, T. Novitskaya, O. McGuinness et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293. – P.713-725.
  66. Wei Y. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species / Y. Wei, K. Chen, A. Whaley-Connell et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. 673-680.
  67. Kanda H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity / H. Kanda, T. Sanshiro, Y. Tamori et al. // J. Clin. Invest. - 2006. – Vol. 116. – P. 1494 – 1505.
  68. Shurk T. Production and release of macrophage inhibitory factor from human adipocytes / T. Shurk, C. Herder, I. Kraft et al. // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, №3 – P. 1006-1011.
  69. Ostberg J. Adipokine dysregulation in Turner syndrome: comparison of circulating interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C-reactive protein / J. Ostberg, A. Hosseinzadeh, V. Mohamed-Ali et al. // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90, №5. – P. 2948-2953.
  70. Thorand B. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men / B. Thorand, H. Lowel, A. Schneider // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 93-99.

*Надійшла до редакції 19 вересня 2011 р.*