ОБЗОР

УДК 616+616.98

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

[1,2]*Н.В.Глухов*, [3]*С.Ю.Чубриева*, [1]*В.В.Рассохин*
[1]СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
[2]ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе,Санкт-Петербург, Россия
[3]ГОУ ДПО СПбМАПО Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

METABOLIC SYNDROME IN HIV-INFECTION. BRIEF REVIEW

[1,2]*N.V.Gloukhov*, [3]*S.Yu.Tchoubrieva*, [1]*V.V.Rassokhin*
[1]Center for Control of AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia,
[2]Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St.-Petersburg, Russia
[3]St.-Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Studies, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Появление высокоактивной антиретровирусной терапии для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), привело не только к значительному улучшению выживаемости больных, но и к необходимости изучения новых патологических состояний, возникающих на фоне лечения данной инфекции, объединяемых понятием «метаболический синдром», а именно: инсулинорезистентности, нарушений обмена глюкозы и липидов, структурно-функциональных нарушений в жировой ткани с формированием периферической липоатрофии, висцерального ожирения и др. Отдаленными последствиями этих процессов могут являться сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. В данной статье рассматриваются возможные механизмы развития метаболических нарушений и их связь с ВИЧ-инфекцией и методами ее лечения.

The advent of highly active antiretroviral therapy for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection resulted in survival benefits, but also called for the study of new morbidities emerging during the treatment, which may be classified as a metabolic syndrome. These include insulin resistance, disturbances of glucose and lipid metabolism, structure and functionality of adipose tissue resulting in peripheral lipoatrophy, visceral obesity etc. Long-term implications of these processes may be cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. This article reviews putative mechanisms of metabolic alterations and their relation to HIV-infection and its therapy.

Появление высокоактивной антиретровирусной терапии для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), привело не только к значительному улучшению выживаемости больных, но и к необходимости изучения новых патологических состояний, возникающих на фоне лечения инфекции. Применение новых эффективных лекарств, восстанавливающих иммунную систему и подавляющих репликацию вируса, значительно улучшило ожидаемую продолжительность жизни. Однако при более широком и долгосрочном применении высокоактивной антиретровирусной терапии стали выявляться многочисленные осложнения и нарушения различных видов обмена веществ в организме. В первую очередь, наиболее заметными оказались нарушения распределения жировой ткани по различным областям тела (синдром липодистрофии), которые сопровождались другими нарушениями обмена, такими как дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет и др. В данной статье рассматриваются метаболические осложнения высокоактивной антиретровирусной терапии, которые можно объединить уже известным ранее термином «метаболический синдром» (МС).

Заболевания, впоследствии объединенные понятием МС, были известны давно. Разными авторами для описания данного комплекса нарушений было предложено большое количество названий (синдром инсулинорезистентности, плюриметаболический синдром, дисметаболический синдром и др.). Термин «синдром инсулинорезистентности» отражает центральную роль инсулинорезистентности в развитии указанных нарушений. Однако многими исследователями предполагается центральная роль скорее абдоминального ожирения, чем инсулинорезистентности в развитии патологии, поэтому, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала к использованию термин «метаболический синдром».

По современным представлениям, в патогенезе МС рассматривается участие таких факторов, как нарушение регуляции углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, постпрандиальная гипергликемия), дислипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия); гиперурикемия; микроальбуминурия; гиперандрогения у женщин, в частности, синдром поликистозных яичников; эндотелиальная дисфункция; повышение содержания фибриногена в крови; увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов; увеличение уровня циркулирующего ингибитора-1 активатора плазминогена, С-реактивного протеина и других адипоцитокинов; активация симпатического отдела нервной системы; неалкогольный стеатоз печени и холелитиаз, а также синдром обструктивного апноэ во время сна. Более подробно общие вопросы МС были рассмотрены нами ранее в предыдущих публикациях [1–3].

Любое воспаление, в частности инфекционного генеза, сопровождается физиологической инсулинорезистентностью. Поэтому появления метаболических нарушений, характерных для метаболического синдрома, можно ожидать при любом инфекционном заболевании, в частности, при ВИЧ-инфекции. Тем не менее, большинство проведенных до сегодняшнего дня исследований показали, что ВИЧ-инфекция per se сопровождается гораздо менее выраженными метаболическими нарушениями по сравнению с изменениями метаболизма, вызванными высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) [4–7].

Как известно, ВААРТ в настоящее время включает в себя пять основных групп препаратов [8]:

— Ингибиторы протеаз: индинавир, ритонавир, нелфинавир, фосампренавир, саквинавир, атазанавир, типранавир, дарунавир;

— Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: ставудин, зидовудин, ламивудин, абакавир, диданозин, тенофовир, эмтрицитабин;

— Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренц, невирапин;

— Ингибиторы проникновения вируса в клетку, которые делятся на две группы: ингибиторы слияния мембран — энфувиртид, ингибиторы хемокиновых корецепторов R5 — маравирок;

— Ингибиторы интегразы — ралтегравир.

Наиболее выраженные метаболические нарушения были отмечены при использовании ингибиторов протеаз. Ингибиторы интегразы и ингибиторы проникновения вируса в клетку еще проходят третью фазу клинических испытаний (энфувиртид, TORO; маравирок, MOTIVATE-1 и MOTIVATE-2; ралтегравир, BENCHMRK-1 и BENCHMRK-2). Наличие метаболических нарушений при их использовании пока не установлено.

Компоненты метаболического синдрома. Общая характеристика и диагностические критерии

В настоящее время существуют два основных подхода к диагностике метаболического синдрома.

Первый подход основан на признании основополагающей роли инсулинорезистентности в формировании МС и заключается в оценке чувствительности тканей к инсулину и/или выявлении гиперинсулинемии. При этом предлагаемые критерии МС являются биохимическими показателями степени выраженности инсулинорезистентности и/или гиперинсулинемии.

Второй подход — выработка клинических критериев диагностики метаболического синдрома на основе пограничных значений показателей, характеризующих основные проявления МС (степень выраженности общего и абдоминального ожирения, уровни артериального давления, глюкозы крови, показатели липидного профиля).

Биохимические критерии метаболического синдрома. Прямым методом измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, предложенный R.A. De Fronzo и соавт. (1979) [9]. Одновременно осуществляется посто-

янная инфузия инсулина в дозе 1 мкЕд/мин/кг и глюкозы в дозе, обеспечивающей поддержание ее концентрации в плазме крови на эугликемическом уровне. Для достижения равновесного состояния необходимо два часа, когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом. В этом состоянии осуществляется расчет общего потребления глюкозы организмом в мл/мин/кг на 1 мкЕд инсулина, которое и характеризует чувствительность тканей к инсулину.

Вследствие инвазивности, дороговизны и сложности данный метод используется чаще в научных учреждениях и не применяется в широкой клинической практике. Предложенные модификации теста с внутривенной инфузией глюкозы с последующим введением толбутамида для подавления эндогенной продукции глюкозы печенью, также являются трудоемкими, достаточно дорогими, и широкого клинического применения не нашли.

В настоящее время в клинической практике в основном применяется оральный глюкозотолерантный тест. Следует отметить, что с помощью орального глюкозотолерантного теста определяется не резистентность тканей к инсулину, а наличие и выраженность гиперинсулинемии. Однако известно, что именно компенсаторная гиперинсулинемия является следствием инсулинорезистентности и связующим звеном в патогенезе развития клинических проявлений МС. Таким образом, выявление гиперинсулинемии является не менее важным, чем выявление инсулинорезистентности.

Предлагается считать гиперинсулинемией состояние, когда концентрация иммунореактивного инсулина в плазме крови натощак составляет более 5,3–25,0 мкЕД/мл, а также если его уровень через 2 часа после нагрузки глюкозой превышает 25,0–28,0 мкЕД/мл. Существуют также расчетные показатели, определяемые по содержанию инсулина и глюкозы в крови натощак и характеризующие степень инсулинорезистентности: различные индексы инсулинорезистентности (Caro, HOMAIR, Haffner, FIRI, QUICKI и др.).

В последние годы были сформулированы основные критерии гиперинсулинемии. Однако единых общепринятых критериев на сегодняшний день не существует. Дополнительную трудность в унификации критериев гиперинсулинемии создает то обстоятельство, что абсолютный уровень иммунореактивного инсулина зависит также от метода определения и наборов, при помощи которых это определение производится.

Клинические критерии метаболического синдрома. В работах многих клиницистов используются пограничные значения показателей, характеризующих основные проявления метаболического синдрома (степень выраженности абдоминального ожирения, уровни артериального давления, глюкозы крови, показатели липидного профиля) в соответствии с существующими международными или национальными рекомендациями по каждому из отдельных компонентов метаболического синдрома. При этом значения этих показателей, а также количество оцениваемых компонентов метаболического синдрома в работах разных авторов отличаются. В связи с этим возникла необходимость в создании унифицированных критериев МС, которые могли бы применяться в клинической практике.

В международной практике впервые критерии МС были сформулированы Рабочей группой ВОЗ (1999) [10]. Были выделены следующие компоненты:

— Артериальная гипертензия, определяемая как систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление выше 90 мм рт. ст., а также факт гипотензивной терапии;

— Дислипидемия, включающая повышение уровня триглицеридов плазмы больше или равное 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности менее 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у мужчин и менее 39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у женщин;

— Ожирение: индекс массы тела более 30 кг/м^2 и/или отношение окружности талии к окружности бедер более 0,90 для мужчин и более 0,85 для женщин;

— Микроальбуминурия (скорость экскреции альбумина с мочой больше или равная 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин больше или равное 30 мг/г).

При сахарном диабете 2-го типа или нарушении толерантности к глюкозе достаточно двух из перечисленных критериев. При отсутствии нарушений углеводного обмена рекомендовалось оценить резистентность тканей к инсулину.

Состояние углеводного обмена оценивается согласно критериям, предложенным Комитетом экспертов ВОЗ (1999) [11]. Нормогликемия определяется при уровнях глюкозы в плазме венозной крови менее 6,1 ммоль/л натощак и ме-

нее 7,8 ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы. Нарушенная гликемия натощак определяется при уровнях глюкозы 6,1–7,0 ммоль/л натощак и менее 7,8 ммоль/л через 2 ч. Нарушение толерантности к глюкозе диагностируют при уровне глюкозы в плазме венозной крови не более 7,0 ммоль/л натощак и 7,8–11,1 ммоль/л через 2 ч. Сахарный диабет диагностируют при уровнях глюкозы более 7,0 ммоль/л натощак или более 11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой.

Рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США (Клинические рекомендации по лечению взрослого населения — Adult Treatment Panel III, ATP III), опубликованные в 2001 г., в большей степени отвечают как клиническим, так и эпидемиологическим требованиям [12]. Выделены следующие основные компоненты МС:

— окружность талии более 88 см для женщин и более 102 см для мужчин;

— содержание триглицеридов в крови более 150 мг/дл (1,69 ммоль/л);

— содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин и менее 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин;

— систолическое артериальное давление больше или равное 130 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление больше или равное 85 мм рт.ст.;

— содержание глюкозы в плазме крови натощак больше или равное 110 мг/дл (6,1 ммоль/л).

Диагноз метаболического синдрома устанавливается при наличии трех или более указанных признаков.

Критерии Международной Федерации Диабетологов (IDF, 2005). Согласно определению IDF [13], критериями метаболического синдрома являются наличие центрального ожирения (окружность талии больше или равная 94 см для мужчин и больше или равная 80 см для женщин европейского происхождения; для каждой этнической группы предлагается определенное пороговое значение окружности талии) плюс любые два из нижеперечисленных четырех факторов:

— повышение уровня триглицеридов плазмы больше или равное 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или факт лечения гипертриглицеридемии;

— снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в крови менее 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или факт лечения данного вида дислипидемии;

— повышение уровня артериального давления (систолическое артериальное давление больше или равное 130 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление больше или равное 85 мм рт.ст.) или факт гипотензивной терапии;

— повышение содержания глюкозы в плазме крови натощак больше или равное 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или диагностированный ранее сахарный диабет 2-го типа.

При уровне глюкозы в плазме крови натощак более 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) рекомендуется проведение орального глюкозотолерантного теста, хотя для диагностики метаболического синдрома этого не требуется.

Конкурирующими этиологическими факторами МС признаются центральное ожирение и резистентность к инсулину. Вследствие ассоциированности центрального ожирения со всеми компонентами МС, включая инсулинорезистентность, и доступности определения окружности талии в клинической практике, этому показателю отводится главная роль в новых критериях заболевания. Инсулинорезистентность не была выбрана в качестве опорного критерия по причине трудоемкости определения в повседневной клинической практике.

Атерогенная дислипидемия может быть представлена комбинацией повышенного уровня триглицеридов и низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, наряду с повышенным содержанием в крови аполипопротеина-В, мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности и мелких частиц липопротеидов высокой плотности, при этом данные показатели являются атерогенными независимо друг от друга. Указанные особенности дислипидемии характерны как для сахарного диабета 2-го типа, так и для метаболического синдрома. Повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности часто обнаруживается у пациентов с инсулинорезистентностью независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа. Оба показателя являются факторами риска коронарных заболеваний сердца.

Критерии IDF для каждой этнической группы устанавливают определенные пороговые значения окружности талии. По мере проведения популяционных исследований эти значе-

ния подлежат уточнению. Необходимо подчеркнуть, что в данном случае имеется в виду этническое происхождение, а не место жительства. Так, при обследовании лиц иностранного происхождения следует использовать значения, установленные для их родной страны.

Таким образом, МС является достаточно гетерогенной формой патологии, подлежащей дальнейшему изучению. С этим комплексом заболеваний встречаются врачи разных специальностей. В связи с выявлением признаков МС при использовании ВААРТ, коррекция метаболических нарушений, входящих в состав МС, становится необходимой при лечении ВИЧ-инфекции. Все вышеуказанные диагностичекие критерии МС разрабатывались для общей популяции населения и еще требуют валидизации при ВИЧ-инфекции.

Метаболические нарушения при антиретровирусной терапии

Инсулинорезистентность. До появления ВААРТ исследования инсулинорезистентности при ВИЧ-инфекции выявили отсутствие нарушений действия инсулина [14, 15]. Было отмечено, что среди всех лекарств, используемых при высокоактивной антиретровирусной терапии, ингибиторы протеаз наиболее выраженно индуцируют инсулинорезистентность у человека. Первые случаи выявленной инсулинорезистентности при ВИЧ-инфекции с применением ВААРТ были описаны в рамках липодистрофии, вызванной действием препаратов [16, 17, 18]. К тому времени было уже известно ранее, что липодистрофия сопровождается резистентностью к действию инсулина. С помощью метода эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста (подробно описан выше при рассмотрении диагностических критериев МС) было обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных лиц с липодистрофией, принимающих ингибиторы протеаз, действие инсулина снижено в 2 раза по сравнению с контрольной группой ВИЧ-инфицированных лиц, никогда не принимавших ингибиторов протеаз, с учетом соответствия возраста, индекса массы тела и окружности талии [18]. Резистентность к действию инсулина развивается очень быстро после однократного приема ингибитора протеаз индинавира даже у здоровых ВИЧ-отрицательных лиц со снижением чувствительности к инсулину примерно на 30% (при измерении наиболее точным методом эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста) [19]. В исследованиях in vitro однократное применение индинавира приводило к резкому снижению стимулируемого инсулином захвата глюкозы адипоцитами [20]. На клеточном уровне механизмы инсулинорезистентности, индуцированной ингибиторами протеаз, не зависят от ранних этапов пострецепторного пути передачи инсулинового сигнала внутрь клетки, а запускаемая инсулином транслокация трансмембранного переносчика глюкозы GLUT4 не нарушена [19]. Захват глюкозы снижают многие ингибиторы протеаз, а индинавир — наиболее сильно [19]. Ингибиторы протеаз снижали транслокацию трансмембранного переносчика глюкозы GLUT4 примерно на 50% независимо от инсулинового сигнального пути не только в адипоцитах, но и в культуре других клеток [19]. Не так давно было обнаружено неконкурентное обратимое связывание ингибиторов протеаз с трансмембранным переносчиком глюкозы GLUT4 [21]. Кроме такого селективного влияния на молекулы переносчиков глюкозы, в культуре клеток индинавир также тормозил фосфорилирование на ключевом этапе пострецепторного пути передачи инсулинового сигнала внутрь клетки и снижал активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [22].

Хотя в исследованиях in vitro почти все ингибиторы протеаз снижали действие инсулина, проспективные исследования полностью этого не подтверждают. Например, при использовании ингибитора протеаз ампренавира в течение 24 недель не было найдено изменений косвенных показателей инсулинорезистентности [23]. К 48-й неделе начали появляться признаки инсулинорезистентности, однако это можно было объяснить сопутствующим увеличением количества жировой ткани на туловище и избытком липидов в крови [23]. Кроме того, исследования in vivo среди неинфицированных добровольцев показали, что атазанавир с ритонавиром не влияют на колебания уровня глюкозы в крови при проведении орального глюкозотолерантного теста [24]. Таким образом, в группе ингибиторов протеаз различные препараты неодинаково влияют на метаболизм глюкозы.

Ингибиторы протеаз могут влиять на инсулинорезистентность в обход путей инсулинопосредованного захвата глюкозы клетками. Так, индинавир тормозил дифференцировку адипоцитов путем снижения количества мощного адипогенного протеина (протеина-1, связывающего стерол-регуляторные элементы,

SREBP-1) и рецептора-γ, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-γ) [22]. Процесс адипогенеза напрямую зависит от чувствительности к инсулину. В свою очередь, выделяемые адипоцитами цитокины (например, адипонектин) также влияют на инсулинорезистентность.

Нарушения метаболизма глюкозы. До появления ВААРТ сахарный диабет 2-го типа встречался при ВИЧ-инфекции относительно редко. Как и в случае с инсулинорезистентностью, первые упоминания о нарушении метаболизма глюкозы касались пациентов с синдромом липодистрофии. Так, распространенность сахарного диабета в группе пациентов, у которых прием ингибиторов протеаз привел к развитию синдрома липодистрофии, составила 2% [16], а через 14 месяцев наблюдения — возросла до 7% [17]. Общая распространенность нарушений метаболизма глюкозы (сахарного диабета, нарушенной глюкозы натощак и нарушенной толерантности к глюкозе) составила 25% [17]. Самые первые исследования показали более высокую частоту сахарного диабета 2-го типа при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии: 7% по сравнению с 0,5% в контрольной группе лиц с ВИЧ-инфекцией без липодистрофии [25]. При этом нарушение толерантности к глюкозе было обнаружено в 35% случаев по сравнению с 5% в контрольной группе [25]. Результаты этих исследований требуют учета того, что на этапе становления ВААРТ широко применялись препараты с выраженным влиянием на чувствительность к инсулину, такие как индинавир и ритонавир, а сейчас их используют реже [26].

Проспективные исследования показали, что сахарный диабет развивается в течение 4 лет у 10% лиц, получающих ВААРТ, а в группе ВИЧ-серонегативных лиц мужского пола — у 3% [8]. После учета возраста и индекса массы тела относительный риск развития сахарного диабета возрос до 4-кратного значения [8]. Через 12 недель применения ингибиторов протеаз, начатого в дополнение к ранее принимаемым нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы или одновременно с ними, было отмечено снижение секреции инсулина и функции β-клеток на 25–50% [27].

Кроме непосредственного воздействия ингибиторов протеаз на инсулинорезистентность, были выявлены также дополнительные пути их влияния на метаболизм глюкозы через индуцирование дислипидемии, липотоксичности и липодистрофии, а также через изменение метаболизма адипоцитокинов. Так, ингибиторы протеаз способны снижать секрецию инсулина in vivo [27]. Изучение in vitro линии клеток, секретирующих инсулин (INS-1), показало, что различные ингибиторы протеаз нарушают секрецию инсулина в разной степени [28]. Культуральные исследования клеток островков поджелудочной железы грызунов и линии β-клеток MIN6 также выявили, что ингибиторы протеаз нарушают систему восприятия поджелудочной железой содержания глюкозы в крови и тормозят высвобождение инсулина [29]. Хотя механизмы этого процесса не ясны, предполагается какое-то нарушение действия трансмембранного переносчика глюкозы GLUT-2, так как он участвует в системе восприятия поджелудочной железой содержания глюкозы в крови, запускающей каскад секреции инсулина.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы также могут нарушать функцию поджелудочной железы, вызывая митохондриальную дисфункцию. Было обнаружено их токсическое действие на печень и нервную ткань. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ингибируют митохондриальную ДНК-полимеразу-γ, нарушая синтез митохондриальных ферментов, генерирующих аденозинтрифосфат. Митохондриальная токсичность данной группы препаратов может являться фактором, способствующим развитию сахарного диабета. Так, у ВИЧ-инфицированных женщин применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в течение временного периода менее 3 лет приводило к увеличению относительного риска развития сахарного диабета на 80%, а использование их в течение временного периода более 3 лет — более чем в 2 раза [30]. Потенциальная роль митохондриальной токсичности данной группы препаратов в развитии сахарного диабета мало изучена, но может оказаться решающей.

Нарушения метаболизма липидов. К настоящему времени уже проведено достаточно много исследований, которые подтвердили увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ВААРТ ВИЧ-инфекции [31–36]. Было выявлено увеличение относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 32% в течение более 5 лет с начала терапии, а при использовании ингибиторов протеаз риск еще более возрастал [34]. Причем, рост традиционных факторов риска развития сердечно-сосу-

дистых заболеваний наблюдался параллельно с ростом частоты возникновения самих заболеваний [34]. При отсутствии ВИЧ-инфекции дислипидемия может быть скрытой в течение десятилетий, прежде чем она приводит к клинической манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, а при высокоактивной антиретровирусной терапии сердечно-сосудистые заболевания развиваются гораздо быстрее, уже вскоре после даже относительно незначительного повышения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. В ретроспективном когортном исследовании была выявлена более высокая частота острого инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета среди ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с неинфицированными [35]. После учета возраста, пола, этнической принадлежности, наличия дислипидемии, артериальной гипертензии и сахарного диабета относительный риск развития острого инфаркта миокарда оказался еще в два раза выше, причем чуть больше для женщин, чем для мужчин [35]. Тем не менее, в некоторых исследованиях не было найдено увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ВААРТ ВИЧ-инфекции [36]. При анализе и сопоставлении результатов необходимо также учитывать системные ограничения возможностей каждого исследования, искажающие факторы, такие как ретроспективный дизайн, неполное отслеживание случаев, несопоставимые критерии, относительно низкая частота возникновения итогового сердечно-сосудистого заболевания, недостаточно подробные сведения о применяемых препаратах. Наблюдаемое увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ВААРТ ВИЧ-инфекции пока невозможно объяснить известными на сегодняшний день механизмами ускоренного развития атеросклероза.

ВИЧ-инфекция per se ассоциирована с дислипидемией в виде снижения содержания в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, а также гипертриглицеридемии [5]. Интересно, что вирус per se или колебания его активности могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Было обнаружено увеличение на 60% относительного риска развития летальных и нелетальных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, которые прервали ВААРТ, по сравнению с группой, где продолжалась супрессия вируса [4]. Пока не ясно, вызвано ли это непосредственным действием вируса на атерогенез, или сказывается влияние иммунного ответа организма.

Несколько исследований одномоментного типа выявили у лиц, получающих ВААРТ, утолщение стенки интима-медиа сонных артерий [37–40]. Однако, в большом проспективном исследовании за период наблюдения более трех лет не было получено различий в скорости увеличения толщины стенки интима-медиа между ВИЧ-инфицированными лицами, получающими ингибиторы протеаз и другие группы препаратов, и контрольной группой лиц без ВИЧ-инфекции с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, курения и артериального давления [37]. Исследования одномоментного типа также не выявили различий толщины стенки интима-медиа у некурящих ВИЧ-инфицированных лиц, получающих ВААРТ, в зависимости от содержания общего холестерина в крови [38]. И наоборот, в большом исследовании типа случай-контроль были получены различия толщины стенки интима-медиа в зависимости от локализации поражения. Среди ВИЧ-инфицированных лиц на фоне ВААРТ толщина стенки интима-медиа в области бифуркации сонной артерии оказалась на 24% больше, а в области общей сонной артерии — почти на 6% больше по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста и пола [39]. Риск развития сосудистых заболеваний был увеличен на 4–14% [39]. Дополнительным фактором, влияющим на толщину стенки интима-медиа, может являться наличие липодистрофии. Так, риск увеличения толщины стенки интима-медиа сонных артерий среди ВИЧ-инфицированных лиц, получающих ВААРТ, в случае наличия липодистрофии возрастает в три раза [40]. Интересно, что толщина стенки интима-медиа в данном случае была связана с содержанием в крови циркулирующего протеина-1-хемоаттрактанта-моноцитов, которое было повышено у лиц с липодистрофией [40]. При ультразвуковом исследовании плечевых артерий даже у ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (отсутствие курения и нормальные липиды крови), была обнаружена дисфункция эндотелия [41]. Аналогичным образом, было выявлено усугубление эндотелиальной дисфункции при ВИЧ-инфекции у лиц с более высокой вирусной нагрузкой [6, 7]. Это позволяет предполагать, что вирус per se и/или иммунный ответ организма могут участвовать в патогенезе атеросклероза.

Ингибиторы протеаз увеличивают содержание в крови натощак общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Выраженность этого влияния зависит от препарата. Так, ритонавир вызывает дислипидемию в большей степени, атазанавир — в меньшей степени [42]. Дислипидемия развивается очень быстро: например, у ВИЧ-отрицательных лиц — уже через 2 недели приема ритонавира [43]. Как нуклеозидные, так и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы также вызывают дислипидемию [32], а в случае их комбинации — еще более выраженно [44]. Комбинированная терапия запускает более тяжелые нарушения липидного состава крови по сравнению с монотерапией, а у лиц с более высоким уровнем триглицеридов крови на момент начала терапии выявляется наиболее выраженное ухудшение показателей триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности [45].

Нарушения распределения жировой ткани. Нарушения распределения жировой ткани при ВИЧ-инфекции проявляются в виде синдрома липодистрофии. При высокоактивной антиретровирусной терапии происходит уменьшение объема подкожной жировой ткани (липоатрофия) в области конечностей. Может также наблюдаться перераспределение жировой ткани с избыточным отложением жира на туловище: главным образом, висцерального жира, но также в области молочных желез, верхней части грудной клетки с переходом на шею в виде дорсоцервикального горба. Липодистрофия обычно не наблюдается у лиц с длительным непрогрессирующим течением ВИЧ-инфекции, поэтому она скорее не связана с ВИЧ-инфекцией per se. Эту форму атрофии жировой ткани необходимо отличать от синдромов истощения, которые были характерны для лиц с ВИЧ-инфекцией, не получавших лечения, в ранний период исследования данного заболевания, так как при этом истощение было обусловлено потерей мышечной массы.

С появлением ВААРТ у лиц с ВИЧ-инфекцией стали возникать и прогрессировать нарушения распределения жировой ткани [16, 17, 46]. На выраженность липоатрофии влияют длительность лечения и количество CD4 лимфоцитов на момент начала терапии [47]. Основной вклад в развитие периферической липоатрофии вносят нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, особенно ставудин [46, 48–50]. Препараты данной группы действуют на ДНК-полимеразу-γ и резко уменьшают количество митохондриальной ДНК. Это было доказано при исследовании адипоцитов ВИЧ-отрицательных добровольцев, в течение 6 недель получавших либо зидовудин/ламивудин, либо ставудин/ламивудин [51]. Аналогичным образом, при исследовании адипоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, получавших лечение ставудином, степень истощения митохондриальной ДНК зависела от длительности терапии данным препаратом [52]. Чем больше степень липоатрофии — тем более выражен молочнокислый ацидоз, являющийся биохимическим индексом митохондриальной дисфункции [53].

Обычно липодистрофия диагностируется клинически, часто с помощью самого пациента, заметившего уменьшение толщины подкожного слоя жировой ткани. Помимо потери подкожного слоя жира, другим признаком может являться степень просвечивания сквозь кожу мышечных волокон и вен. Простыми антропометрическими методами можно документировать перераспределение жировой ткани в область живота, в данном случае измерение окружности талии используется как для диагностики липодистрофии, так и для оценки степени риска метаболических нарушений. Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия более надежно документирует перераспределение жировой ткани, но более затратна. Клиническое использование компьютерной томографии в данном случае ограничивается лучевой нагрузкой. Магнитно-резонансная томография жировой ткани широко используется в научных исследованиях, но требует финансовых затрат.

Первоначальные гипотезы относительно патогенеза липодистрофии основную роль отводили ингибиторам протеаз, которые являясь гомологами протеина, связывающего ретиноевую кислоту, могут вмешиваться в ключевые этапы дифференцировки адипоцитов, запуская механизм апоптоза [54]. Для коррекции этого процесса было предложено использовать тиазолидиндионы, однако долгосрочного увеличения жировой массы добиться не удалось [55–57]. Последующие исследования выявили комплексное влияние ингибиторов протеаз на адипоциты. Предполагается, что причиной липоатрофии могут являться нарушения начальных этапов сигнального пути рецептора-γ, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-γ), так как было обнаружено торможение

процесса активации протеином-1, связывающим стерол-регуляторные элементы (SREBP-1), гетеродимера RXR-PPAR-γ в адипоцитах ВИЧ-инфицированных лиц [22]. Однако результаты исследований in vitro не исключают существования и других механизмов. Было отмечено, что результат действия как ингибиторов протеаз, так и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы зависит от этапа дифференцировки адипоцита. Так, под действием данных препаратов отчетливо меняется экспрессия и секреция адипоцитокинов интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α, интерлейкина-1β и адипонектина в адипоцитах, находящихся в процессе дифференцировки, что гораздо менее выражено в уже дифференцированных клетках [58]. При анализе адипоцитов периферической жировой ткани, извлеченной из областей липоатрофии, были выявлены более низкие концентрации адипогенных факторов, важных для дифференцировки адипоцитов, по сравнению с контрольной группой неинфицированных лиц [59]. In vivo у серонегативных лиц было обнаружено влияние нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на функциональное состояние митохондрий адипоцитов со снижением транскрипции митохондриальной РНК [51]. Кроме того, была выявлена нисходящая регуляция рецептора-γ, активируемого пролифератором пероксисом, и его коактиватора-1, что возможно играет центральную роль в реакции ядер адипоцитов на митохондриальную дисфункцию [51].

Частота встречаемости метаболического синдрома при антиретровирусной терапии. К настоящему времени уже проведено достаточно много исследований распространенности метаболического синдрома при высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-положительных лиц. Распространенность МС составила от 14% до 25% [60–63], что либо не отличалось [62, 63], либо превышало данный показатель в контрольной группе [61]. При этом наличие МС было ассоциировано с большей степенью инсулинорезистентности и дислипидемии, с провоспалительным цитокиновым профилем (увеличение содержания в крови С-реактивного белка и уменьшение — адипонектина) [60], с повышенным индексом массы тела, с более высокой вирусной нагрузкой и применением ритонавира, лопинавира и диданозина [62]. Важно отметить, что общепринятые антропометрические критерии метаболического синдрома, рассмотренные выше, у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, требуют модификации. Так, окружность талии у ВИЧ-инфицированных лиц была меньше по сравнению с группой без ВИЧ-инфекции несмотря на одинаковую распространенность МС [62]. Аналогичным образом, если использовались общепринятые критерии окружности талии, то диагнозу МС соответствовали 17% ВИЧ-инфицированных лиц, хотя всем остальным критериям соответствовали — 50% [60]. Таким образом, общепринятые критерии МС не обладают достаточной чувствительностью у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих ВААРТ, и требуют дальнейшей модификации.

После начала ВААРТ признаки МС могут появляться у пациентов, у которых их раньше не было (частота новых случаев, или заболеваемость). Так, через 48 недель лечения распространенность метаболического синдрома увеличилась с 16% до 25%, соответственно, заболеваемость составила 14/100 человек в год [64]. В другом исследовании исходная распространенность МС среди ВИЧ-инфицированных лиц, не получавших лечения, составила 9%, а через 3 года после начала ВААРТ частота новых случаев МС составила 12/100 человек в год. Относительный риск развития сахарного диабета был увеличен в 4 раза у ВИЧ-инфицированных лиц, у которых признаки МС были диагностированы еще до начала ВААРТ. Если признаки МС появлялись только после начала лечения, то относительный риск развития сахарного диабета был увеличен в 4–5 раз, а риск развития сердечно-сосудистых заболеваний — в 3 раза.

У ВИЧ-инфицированных лиц на фоне ВААРТ, косвенные показатели атеросклероза, такие как толщина стенки интима-медиа сонных артерий, были увеличены в случае наличия признаков МС. Зависимость степени выраженности атеросклероза от наличия признаков МС косвенно подтверждается также тем, что не было выявлено различий толщины стенки интима-медиа сонных артерий между группами ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-отрицательных женщин с учетом индекса массы тела и возраста. Однако, толщина стенки интима-медиа сонных артерий все же была увеличена в группе ВИЧ-инфицированных лиц, получавших ингибиторы протеаз, по сравнению с другими ВИЧ-инфицированными лицами и ВИЧ-отри-

цательной контрольной группой. Тем не менее, в проспективном исследовании увеличение толщины стенки интима-медиа сонных артерий за трехлетний период зависело не от ВИЧ-инфекции или режима ее лечения, а от содержания в крови гомоцистеина и холестерина липопротеидов низкой плотности [37]. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих ВААРТ, толщина стенки интима-медиа сонных артерий зависела от толщины жировой ткани эпикарда и объема висцеральной жировой ткани, в частности, все эти показатели были значительно увеличены при МС.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных лиц при ВААРТ, метаболический синдром формируется под влиянием множества факторов. Среди них можно выделить токсическое действие лекарственных препаратов на метаболизм глюкозы и липидов, нарушение обменных процессов в жировой ткани, генетическая предрасположенность к метаболическим нарушениям, пищевые привычки, малоподвижный образ жизни и др. За исключением токсического действия ВААРТ, все эти факторы были известны ранее и достаточно хорошо изучены. Наличие дополнительных, специфичных для ВИЧ-инфекции, факторов развития МС требует дальнейшего изучения.

Заключение. Метаболические осложнения, возникающие при высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции, увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Высокоактивная антиретровирусная терапия способствует развитию резистентности к инсулину, дислипидемии, нарушению обменных процессов в жировой ткани. Возникающие метаболические осложнения требуют своевременной диагностики и коррекции, разработка методов которой активно идет в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В.* Метаболический синдром у женщин.— СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005.— 440 с.
2. *Чубриева С.Ю., Глухов Н.В.* Диагностические критерии метаболического синдрома // Российский семейный врач.— 2007.— Т. 11, № 1.— С. 4–9.
3. *Чубриева С.Ю., Беляков Н.А., Глухов Н.В., Чубкин И.В.* Метаболический синдром у девушек-подростков // Журнал акушерства и женских болезней.— 2007.— Т. LVI, Вып. 3.— С. 3–13.
4. *El-Sadr W.M., Lundgren J.D., Neaton J.D. et al.* Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 355.— P. 2283–2296.
5. *Grunfeld C., Kotler D.P., Hamadeh R. et al.* Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome // Am. J. Med.— 1989.— Vol. 86.— P. 27–31.
6. *Solages A., Vita J.A., Thornton D.J. et al.* Endothelial function in HIV-infected persons // Clin. Infect. Dis.— 2006.— Vol. 42.— P. 1325–1332.
7. *Blum A., Hadas V., Burke M. et al.* Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction // Clin. Cardiol.— 2005.— Vol. 28.— P. 149–153.
8. *Brown T.T., Cole S.R., Li X. et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study // Arch. Intern. Med.— 2005.— Vol. 165.— P. 1179–1184.
9. *De Fronzo R.A., Tobin J., Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol.— 1979.— Vol. 237.— P. 214–223.
10. *World* Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3–5 Jun., 1997.— Geneva: WHO, 1998.
11. *Alberti K.G., Zimmet P.Z.* For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabet. Med.— 1998.— Vol. 15.— P. 539–553.
12. *Assmann G., Guerra R., Fox G. et al.* Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of criteria of ATP III and IDF in United States American and European populations // Am. J. Cardiol.— 2007.— Vol. 99.— P. 541–548.
13. *Alberti K.G., Zimmet P.Z., Shaw J.* The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1059–1062.
14. *Hellerstein M.K., Grunfeld C., Wu K. et al.* Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1993.— Vol. 76.— P. 559–565.
15. *Hommes M.J., Romijn J.A., Endert E. et al.* Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men // Metabolism.— 1991.— Vol. 40.— P. 651–656.
16. *Carr A., Samaras K., Burton S. et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors // AIDS.— 1998.— Vol. 12.— P. F51–58.

17. *Carr A., Samaras K., Thorisdottir A. et al.* Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 2093–2099.
18. *Gan S.K., Samaras K., Thompson C.H. et al.* Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy // Diabetes.— 2002.— Vol. 51.— P. 3163–3169.
19. *Noor M.A., Seneviratne T., Aweeka F.T. et al.* Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: randomized, placebo-controlled study // AIDS.— 2002.— Vol. 16.— P. F1–8.
20. *Murata H., Hruz P.W., Mueckler M.* The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy // J. Biol. Chem.— 2000.— Vol. 275.— P. 20251–20254.
21. *Hertel J., Struthers H., Horj C.B. et al.* A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity // J. Biol. Chem.— 2004.— Vol. 279.— P. 55147–55152.
22. *Caron M., Auclair M., Vigouroux C. et al.* The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation and induces insulin resistance // Diabetes.— 2001.— Vol. 50.— P. 1378–1388.
23. *Dube M.P., Qian D., Edmondson-Melancon H. et al.* Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy // Clin. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 35.— P. 475–481.
24. *Noor M.A., Flint O.P., Maa J.F. et al.* Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically // AIDS.— 2006.— Vol. 20.— P. 1813–1821.
25. *Hadigan C., Meigs J.B., Corcoran C. et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy // Clin. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 32.— P. 130–139.
26. *Tsiodras S., Mantzoros C., Hammer S. et al.* Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study // Arch. Intern. Med.— 2000.— Vol. 160.— P. 2050–2056.
27. *Woerle H.J., Mariuz R.R., Meyer C. et al.* Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens // Diabetes.— 2003.— Vol. 52.— P. 918–925.
28. *Schutt M., Zhou J., Meier M. et al.* Long-term effects of HIV-1 protease inhibitors on insulin secretion and insulin signaling in INS-1 β-cells // J. Endocrinol.— 2004.— Vol. 183.— P. 445–454.
29. *Koster J.C., Remedi M.S., Qui H. et al.* HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release // Diabetes.— 2003.— Vol. 52.— P. 1695–1700.
30. *Tien P.C., Schneider M.F., Cole S.R. et al.* Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study // AIDS.— 2007.— Vol. 21.— P. 1739–1745.
31. *Depairon M., Chessex S., Sudre P. et al.* Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy // AIDS.— 2001.— Vol. 15.— P. 329–334.
32. *Friis-Moller N., Weber R., Reiss P. et al.* Cardiovascular risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy // AIDS.— 2003.— Vol. 17.— P. 1179–1193.
33. *Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber R. et al.* Combination anti-retroviral therapy and the risk of myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 1993–2003.
34. *Friis-Moller N., Reiss P., Sabin C.A. et al.* DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 356.— P. 1723–1735.
35. *Triant V.A., 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.— Vol. 92.— P. 2506–2512.
36. *Bozzette S.A., Ake C.F., Tam H.K. et al.* Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 348.— P. 702–710.
37. *Currier J.S., Kendall M.A., Henry W.K. et al.* Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults // AIDS.— 2007.— Vol. 21.— P. 1137–1145.
38. *Lebech A.M., Wiinberg N., Kristoffersen U.S. et al.* Carotid intima-media thickness in HIV patients treated with antiretroviral therapy // Clin. Physiol. Funct. Imaging.— 2007.— Vol. 27.— P. 173–179.
39. *Lorenz M.W., Stephan C., Harmjanz A. et al.* Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis // Atherosclerosis.— 2008.— Vol. 196.— P. 720–726.
40. *Coll B., Parra S., Alonso-Villaverde C. et al.* HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1 // Cytokine.— 2006.— Vol. 34.— P. 51–55.
41. *Blanco J.J., Garcia I.S., Cerezo J.G. et al.* Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk // J. Antimicrob. Chemother.— 2006.— Vol. 58.— P. 133–139.
42. *Sax P.E., Kumar P.* Tolerability and safety of HIV protease inhibitors in adults // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.— 2004.— Vol. 37.— P. 1111–1124.

43. *Purnell J.Q., Zambon A., Knopp R.H. et al.* Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects // AIDS.— 2000.— Vol. 14.— P. 51–57.
44. *Fontas E., van Leth F., Sabin C.A. et al.* Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? // J. Infect. Dis.— 2004.— Vol. 189.— P. 1056–1074.
45. *Shlay J.C., Bartsch G., Peng G. et al.* Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naive persons randomized to protease inhibitor-, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.— 2007.— Vol. 44.— P. 506–517.
46. *Mulligan K., Tai V.W., Algren H. et al.* Altered fat distribution in HIV-positive men on nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor therapy // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.— 2001.— Vol. 26.— P. 443–448.
47. *Wohl D.A., McComsey G., Tebas P. et al.* Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy // Clin. Infect. Dis.— 2006.— Vol. 43.— P. 645–653.
48. *Mallal S.A., John M., Moore C.B. et al.* Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection // AIDS.— 2000.— Vol. 14.— P. 1309–1316.
49. *van der Valk M., Gisolf E.H., Reiss P. et al.* Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection // AIDS.— 2001.— Vol. 15.— P. 847–855.
50. *Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A.L. et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial // JAMA.— 2004.— Vol. 292.— P. 191–201.
51. *Mallon P.W.G., Unemori P., Sedwell R. et al.* In vivo, nucleoside reverse transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of mitochondrial DNA depletion // J. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 191.— P. 1686–1696.
52. *Casula M., van der Valk M., Wit F.W. et al.* Mitochondrial DNA assessment in adipocytes and peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with lipodystrophy according to a validated case definition // HIV. Med.— 2007.— Vol. 8.— P. 32–37.
53. *Carr A., Miller J., Law M. et al.* A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome // AIDS.— 2000.— Vol. 14.— P. F25–32.
54. *Carr A., Samaras K., Chisholm D.J. et al.* Pathogenesis of protease-inhibitor-associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 1881–1883.
55. *Carr A., Workman C., Carey D. et al.* Rosiglitazone for the treatment of HIV lipoatrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet.— 2004.— Vol. 363.— P. 429–438.
56. *Sutinen J., Hakkinen A.M., Westerbacka J. et al.* Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled study // Antivir. Ther.— 2003.— Vol. 8.— P. 199–207.
57. *Cavalcanti R.B., Raboud J., Shen S. et al.* A randomized, placebo-controlled trial of rosiglitazone for HIV-related lipoatrophy // J. Infect. Dis.— 2007.— Vol. 195.— P. 1754–1761.
58. *Lagathu C., Bastard J.P., Auclair M. et al.* Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro // Antivir. Ther.— 2004.— Vol. 9.— P. 911–920.
59. *Bastard J.P., Caron M., Vidal H. et al.* Association between altered expression of adipogenic factor SREBP-1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance // Lancet.— 2002.— Vol. 359.— P. 1026–1031.
60. *Samaras K., Wand H., Law M. et al.* Metabolic syndrome in HIV-infected patients using IDF and ATPIII criteria: prevalence, discordance and clinical utility // Diabetes. Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 113–119.
61. *Bonfanti P., Giannattasio C., Ricci E. et al.* HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.— 2007.— Vol. 45.— P. 426–431.
62. *Jacobson D.L., Tang A.M., Spiegelman D. et al.* Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey) // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.— 2006.— Vol. 43.— P. 458–466.
63. *Mondy K., Overton E.T., Grubb J. et al.* Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population // Clin. Infect. Dis.— 2007.— Vol. 44.— P. 726–734.
64. *Palacios R., Santos J., Gonzalez M. et al.* Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy // Int. J. STD. AIDS.— 2007.— Vol. 18.— P. 184–187.

Поступила в редакцию 01.10.2009 г.