

Емероле К.С.<sup>1</sup>, Покровская А.В.<sup>2</sup>, Пилипенко В.И.<sup>3</sup>

## Нарушения обмена веществ у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы)

1 - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, 2 - ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, 3 - ФГБУН "Научно-исследовательский институт питания" РАН, г. Москва

Emerole K.S., Pokrovskaya A.V., Pilipenko V.I.

### Metabolic disorders of patients with HIV infection (literature review)

#### Резюме

В обзоре литературы представлен анализ научных данных о нарушениях обмена веществ у больных ВИЧ-инфекцией. Рассматриваются вопросы состояния всех видов обмена у больных на разных стадиях инфекционного процесса, зависимость развития метаболических изменений от применяемой антиретровирусной терапии. Описаны лечебные принципы коррекции нарушений обмена веществ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, обмен веществ, антиретровирусная терапия

#### Summary

The literature review presents an analysis of the scientific data on the metabolic disorders in patients with HIV infection. Discusses the status of all types of metabolism in patients at different stages of the infectious process, the dependence of the development of metabolic changes in the applied antiretroviral therapy. Described the therapeutic principles of correction of violations of metabolism.

**Key words:** HIV infection, metabolism, antiretroviral therapy

#### Введение

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), является хроническим заболеванием, приводящим к функциональным нарушениям практически всех систем организма. Несмотря на внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) для лечения ВИЧ-инфекции, нарушение обмена веществ остается одним из частых осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих и не получающих АРТ.

**Цель данной работы** - в обзоре литературы представить анализ научной информации о причинах и патогенезе нарушений метаболизма у больных ВИЧ-инфекцией, а также лечебных подходах к коррекции нарушения обмена веществ.

Изучение научных публикаций отечественных и зарубежных авторов свидетельствует о том, что у ВИЧ-инфицированных лиц достоверно чаще регистрируют развитие дислипидемии, сахарного диабета, риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией, многие отмечают изменение строения тела, в том числе явления липоатрофии и липогипертрофии.

Помимо АРТ сам вирус является важным медиатором метаболических нарушений. Balasubramanyam и др. пришли к выводу, что белок ВИЧ-1 R (Vpr) активирует глюкокортикоидные рецепторы - факторы, которые

играют ключевую роль в метаболизме. Они обнаружили, что R (Vpr) циркулирует в крови пациентов с низкой вирусной нагрузкой даже на фоне АРТ. Этот белок может легко проникать в жировые клетки и клетки печени, где он нарушает генетические механизмы регуляции белков, имеющие решающее значение для обмена веществ, в результате чего приводит к увеличению свободных жиров в крови, инсулинорезистентности и повышению протеолиза [1, 2, 3, 4].

Эндокринные нарушения и уменьшение потребления питательных веществ чаще встречается у ВИЧ-позитивных людей по сравнению с ВИЧ-негативными, что также способствует нарушению обмена веществ [4]. Учитывая увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих АРТ, вопросы, связанные с метаболическими нарушениями, становятся все более важными.

Одним из частых признаков нарушения обмена веществ у ВИЧ-инфицированных лиц является дислипидемия, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. До начала АРТ уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) снижается, а уровень триглицеридов (ТГ) выше физиологической нормы. После начала АРТ уровень ТГ часто растет, а уровень ЛПВП, как правило, остается

ниже [5, 6, 7]. Увеличение уровня ТГ является наиболее выраженным нарушением липидного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов. Многие ингибиторы протеазы, назначаемые в схемах АРТ, влияют на дифференциацию адипоцитов и снижают накопление в них ТГ, что приводит к увеличению циркулирующих ТГ. Препараты, содержащие ритонавир, уменьшают окисление жирных кислот в клетках скелетных мышц *in vitro*. Этот эффект в естественных условиях приводит к увеличению циркулирующих свободных жирных кислот [8].

Изменения обмена липидов у пациентов, не получающих АРТ, возможно, связано с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, в частности интерферона  $\alpha$ , который может подавлять липопротеин липазу, необходимую для расщепления этих жиров, и приводить к истощению жиров, а также увеличивать циркуляцию свободных жирных кислот [9].

Больные ВИЧ-инфекцией, не получающие АРТ, имеют такой же риск (или чуть больше) развития сахарного диабета, как и у здорового населения в целом. У пациентов получающих АРТ, резко увеличивается риск нарушения толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2 типа [10, 11]. Атипичное накопление липидов, которое характерно для ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ, может спровоцировать инсулинорезистентность [12]. В когорте ВИЧ-инфицированных лиц с аномальным распределением жира, Nadigan и др. [11, 12] выявили, что примерно каждый третий пациент имел нарушение толерантности к глюкозе и у 7% выявлен скрытый диабет после теста на толерантность к глюкозе. Brown T.T. и др. [13] показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на АРТ, была исходная распространенность сахарного диабета на 14% больше по сравнению с 5% в контрольной группе. Ряд исследователей считают, что маркеры воспаления, которые повышаются у ВИЧ-позитивных (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли), связаны с повышенным риском развития диабета у ВИЧ-инфицированных, что свидетельствует о роли хронического воспаления в нарушении обмена углеводов [14].

При сборе данных о неблагоприятных явлениях от АРТ выявлено, что заболеваемость диабетом повышается с увеличением кумулятивного воздействия антиретровирусных препаратов даже в сравнении с другими факторами риска [14].

Частота диабета возрастает при использовании таких препаратов как индинавир, ставудин, диданозин и уменьшается при их отмене [15]. Многие ингибиторы протеазы блокируют транспортер глюкозы GLUT4, нарушая стимулированное инсулином использование глюкозы [16]. Ненуклеозидные аналоги, в частности, тимидин-содержащие ставудин и зидовудин могут также способствовать формированию резистентности к инсулину из-за митохондриальной токсичности [17, 18]. Fleischman A. с соавт. показали, что применение ставудина у ВИЧ-негативных лиц за 1 месяц значительно снижало чувствительность к инсулину и приводило к снижению уровня митохондриальной ДНК, по сравнению с плацебо [18].

Снижение потребления пищи, малабсорбция и нарушение обмена белков способствует потере мышечной

массы [19], что является частым симптомом у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях. У этих пациентов потеря мышечной массы тела является основным предиктором как заболеваемости, так и смертности. Например, мышечная масса тела <66% от нормального значения является важным предиктором смерти [20]. Белково-энергетическая недостаточность наблюдается у больных ВИЧ-инфекцией чаще, чем в популяции в целом. Это сопровождается снижением функции Т-лимфоцитов с нарушением активации комплементов, в результате чего приводит к дальнейшим осложнениям. Вторичные и оппортунистические инфекции в результате дальнейших осложнений ухудшают всасывание белка, особенно если поражается желудочно-кишечный тракт. У ВИЧ-инфицированных больных с кахексией обнаруживается увеличение концентрации фактора некроза опухоли альфа (TNF), IL-6, и IL-1 бета [21]. Они подавляют аппетит, влияя на гипоталамус через серотонинергические пути, и ускоряют протеолиз путем активации убиквитин протеаз, вызывая снижение мышечной массы [22].

Низкие уровни витаминов и минералов в плазме связаны с прогрессированием заболевания [23]. За последние годы растет количество данных о росте дефицита витамина D среди ВИЧ-позитивных больных. В дополнении к факторам риска, таким как женский пол, уменьшение потребления пищи и недостаточное пребывание на солнце, факторы связанные с ВИЧ-инфекцией, в том числе иммунной активации, и побочные эффекты антиретровирусных препаратов, могут влиять на содержание витамина D. Несмотря на то, что побочные эффекты применения антиретровирусных препаратов были связаны с низким уровнем витамина D, нет доступных данных, однозначно связывающих гиповитаминоз D с конкретными классами препаратов. Низкий уровень витамина D, как известно, оказывает негативное влияние на костную ткань, нейрокогнитивную, метаболическую и иммунную функции. У ВИЧ-инфицированных пациентов с гиповитаминозом D имеется большой риск развития остеопении/остеопороза и переломов костей по сравнению с ВИЧ-отрицательным населением с гиповитаминозом. Это объясняется воздействием вирусных белков, которые снижают активность остеобластов как за счет непосредственного взаимодействия, так и за счет воспалительного процесса, который они вызывают [24].

АРТ также имеет негативное влияние на костную ткань. Тенофовир, который относится к группе нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), способствует потере минеральной плотности костной ткани (BMD). В исследовании IPREX, проведенном в Сан-Франциско, приведен анализ минеральной BMD у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих тенофовир. Было выявлено, что 40% мужчин, получающих тенофовир, и 15% в группе, получающих плацебо, потеряли более 3% минеральной плотности костной ткани бедра и тазовых костей [24, 25].

При инфекции из активированных фагоцитов высвобождаются прооксидантные цитокины. Это приводит к увеличению потребления витаминов E и C,  $\beta$ -каротина и минералов, таких как цинк, медь, марганец, селен, которые служат антиоксидантами и компонентами антиокси-

дантных ферментов. Недостаток антиоксидантов способствует увеличению оксидативного стресса, что приводит к апоптозу Т-клеток, снижению клеточного иммунитета, и может стимулировать репликацию ВИЧ [25, 26, 27].

Первичный гипогонадизм (недостаточность яичек) и вторичных гипогонадизм (недостаточность гипоталамуса / или гипофиза) чаще встречаются у ВИЧ-инфицированных мужчин, чем среди мужчин в общей популяции [28, 29]. Больные гипогонадизмом склонны к потере мышечной массы тела, снижению толерантности к физической нагрузке, что связано с низким уровнем андрогенов. Низкий уровень тестостерона был обнаружен у 19% ВИЧ-инфицированных мужчин в исследовании "HAART-ERA". У этих больных потеря массы тела составила более 10%. Снижение синтеза тестостерона также было замечено во время стадии активных вторичных инфекций [29, 30]. Мужчины с гипогонадизмом могут предъявлять жалобы на депрессию, подавленное настроение или раздражительность, эректильную дисфункцию, снижение либидо, снижение аппетита и потерю мышечной массы и/или веса. В сыворотке тестостерон-связанный глобулин, связывающий половые гормоны, может быть повышен при ВИЧ-инфекции, что приводит к снижению свободного тестостерона и к гипогонадизму. У ВИЧ-позитивных женщин с синдромом истощения может также наблюдаться снижение уровня тестостерона [31, 32, 33]. Таким образом, следует следить за уровнем свободного тестостерона в сыворотке у ВИЧ-инфицированных лиц.

У пациентов с синдромом истощения может наблюдаться и приобретенная недостаточность гормона роста (ГН). При исследовании ВИЧ-инфицированных с синдромом истощения выявили роль инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в анаболизме [34]. ИФР-1 вырабатывается печенью в ответ на продукцию гормона роста (ГР) и взаимодействует с ним. ИФР-1 регулирует метаболизм и пролиферацию клеток в зависимости от уровня клеточной дифференцировки, например, ГР и ИФР-1 имеют трофическое действие на мышечные клетки, что приводит к увеличению синтеза миофибрилл. Выработка ИФР-1 подавляется во время синдрома истощения и при тяжелых хронических заболеваниях и функционирует как адаптивный механизм, чтобы высвободить аминокислоты и другие субстраты для критических процессов. Повышение уровня гормона роста с низким ИФР-1 были отмечены в когорте пациентов с гипогонадизмом и у эугонадальных ВИЧ-инфицированных мужчин с синдромом истощения [31, 34].

Лечебные подходы включают в себя консультирование по образу жизни, питанию и медикаментозной терапии. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет) должны обсуждаться с пациентом.

У ВИЧ-инфицированных пациентов высокая потребность в белке, которая усугубляется во время вторичных инфекций из-за повышения синтеза иммунологических (иммуноглобулины) и гемостатических белков. Повышенное употребление белка помогает предотвратить его катаболизм у этих пациентов. Питание должно быть богато белком (в Кении широко используется смесь кукурузы и сои как диетотерапия при белковой недоста-

точности) особенно во время вторичной инфекции. Необходимо увеличить обеспеченность микроэлементами, витаминами и поливитаминными комплексами [35, 36, 37].

ВИЧ-позитивные пациенты должны придерживаться активного образа жизни. Аэробные упражнения являются уникальным методом контроля дислипидемии на фоне АРТ. Доказан положительный эффект пассивных аэробных упражнений на ЛПВП у ВИЧ-инфицированных. Пациенты продемонстрировали рост ЛПВП после завершения 12-недельной программы аэробных упражнений. Занятия на беговой дорожке, велосипеде показали увеличение количества кардиопротекторного ЛПВП. Отмечено незначительное увеличение СД4-лимфоцитов и снижение вирусной нагрузки в результате пассивных аэробных упражнений [35].

При необходимости назначают препараты, снижающие уровень холестерина (статины). Они как правило, хорошо переносятся ВИЧ-инфицированными пациентами, но гипертриглицеридемия труднее поддается лечению у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными лицами. Ингибиторы протеаз являются ингибиторами цитохрома Р450, поэтому могут увеличить концентрацию многих статинов. Необходимо учитывать потенциальное лекарственное взаимодействие между статинами и антиретровирусными препаратами [38].

Лечение метформином у пациентов с инсулинорезистентностью показало положительное влияние на контроль уровня глюкозы и диастолического артериального давления. Метформин может уменьшить поражение коронарной артерии у ВИЧ-инфицированных пациентов с метаболическим синдромом [39].

Некоторые источники ранее сообщали о положительном эффекте гормонов, например, назначение аналогов гормона роста (из-за его снижения при синдроме истощения). Но из-за недостаточных данных об их побочных эффектах и безопасности эти препараты в настоящее время широко не используются [40, 41].

Научные исследования показывают, что нарушения обмена веществ у больных ВИЧ-инфекцией связаны с многофакторными воздействиями и требуют дальнейшего изучения. Знание особенностей состояния обмена веществ и коррекция метаболических нарушений на разных стадиях болезни и при проведении АРТ позволит увеличить продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных и улучшить качество их жизни. ■

*Емерале Карл Чукуеуека - аспирант кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Покровская Анастасия Вадимовна - кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Пилипенко Владимир Иванович - кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУН "Научно-исследовательский институт питания" РАН. Автор, ответственный за переписку - Емерале Карл Чукуеуека - 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Тел. 8 925.203.2324, e-mail: katerole@yahoo.com*

## Литература:

1. ВИЧ-инфекция и СПИД/ Под ред. В.В.Покровского. - 2-е изд., перераб. и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2010. 192 с.
2. Shikuma, Zackin, Sattler et al. Changes in weight and lean body mass during highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. diseases*. 2004; 39: 1223-1230
3. Dipali Pathak. HIV-1 accessory protein helps induce metabolic defects. *Nov* 2013; (713). <https://www.bcm.edu/news/diabetes/hiv-1-protein-helps-induce-metabolic-defects>
4. Takara L., Stanley and Steven K. Grinspoon. Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. *Journal Infect Dis*. 2012; 205: S383-S390.
5. Nolan D., Hammond E., Martin A. et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*. 2003; 17:1329-1328.
6. Riddler S.A., Smit E., Cole S.R. et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003; 289:2978-2982
7. Friis-Moller N., Weber R., Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003; 17:1179-1193.
8. Richmond S.R., Carper M.J., Lei X., Zhang S., Yarasheski K.E., Ramanadham S. HIV-protease inhibitors suppress skeletal muscle fatty acid oxidation by reducing CD36 and CPT1 fatty acid transporters. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1801:559-566.
9. Jones S.P., Waitt C., Sutton R. Back D.J., Pirmohamed M. Effect of HIV on the differentiation and adipokine secretion of human subcutaneous and omental preadipocytes. *AIDS*. 2008; 22:1293-1198.
10. 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; 165:1179-1184.
11. 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; 32:130-139.
12. Hadigan C., Borgonha S., Rabe J., Young V., Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism*. 2002; 51:143-147.
13. Brown T.T., Tassiopoulos K., Bosch R.J., Shikuma C., McComsey G.A. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010; 33:2244-2249
14. De Wit S., Sabin C.A., Weber R. et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008; 31:1224-1229.
15. Capeau J., Bouteloup V, Katlama C. et al. Ten-year diabetes incidence in 1,046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment: the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *AIDS*. 2011; 26:303-314.
16. Murata H., Hruz P.W., Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000; 275:20251-20254.
17. Nolan D., Hammond E., Martin A. et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*. 2003; 17:1329-1328.
18. Fleischman A., Johnsen S., Systrom D.M. et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292:E1666-1673.
19. Yarasheski K.E., Zachwieja J.J., Gischler J., Crowley J., Horgan M.M., Powderly W.G. Increased plasma Gln and Leu Ra and inappropriately low muscle protein synthesis rate in AIDS wasting. *Am J Physiol* 1998; 275:E577-578.
20. Kotler D.P., Tierney A.R., Wang J, Pierson R.N. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:444-447.
21. Oliver C.J., Rose A., Blagojevic N. et al. Total body protein status of males infected with the human immunodeficiency virus. In: Ellis KJ, Eastman JD, eds. *Human body composition: in vivo methods, models, and assessment*. New York: Plenum Press, 1993:197-200.
22. Roubenoff R., Grinspoon S., Skolnik P.R., Tchertgen E., Abad L., Spiegelman D. Role of cytokines and testosterone in regulating lean body mass and resting energy expenditure in HIV-infected men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Jul 2002; 283(1):E138-145.
23. Wafaie Fawzi : *Studies of Vitamins and Minerals and HIV Transmission and Disease Progression* : 2005 The American Society for Nutritional Sciences <http://jn.nutrition.org/content/135/4/938/full>
24. Pinzone M.R. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May; 17(9):1218-1232.
25. Yin M.T., Overton E.T. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15; 203(12):1705-7.33
26. Schwarz K.B. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med*. 1996; 21(5):641-649.
27. Bendich A. Antioxidant micronutrients and immune responses. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 587:168-180.
28. Croxson T.S., Chapman W.E., Miller L.K. et al. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal-axis in HIV infected homosexual men. *Clinical Endocrinol. Metabolism*. 1989; 68:317-321.

29. Dobs A.S., Dempsey M.A., Ladenson P.W., Polk B.F. *Endocrine disorders in men infected with HIV. Am J Med.* 1988; 84:611-616.
30. Grinspoon S., Lee K. et al. *Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with AIDS and wasting syndrome. J Clin Endocrinol Metabolism.* 1996; 81: 4051-4058.
31. Rietschel P., Corcoran C. et al. *Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to HIV infection who were receiving HAART. Clinical Infectious Disease.* 2000; 31:1240-1244.
32. Dolan S., Wilkie S. et al. *Effects of testosterone administration in HIV- infected women with low weight: a randomized placebo-controlled study. Ann Intern Med.* 2004; 140: 897-904.
33. Miller K., Corcoran C., Armstrong C. et al. *Transdermal testosterone administration in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting: a pilot study. J Clin Endocrinol Metabolism.* 1998; 83: 2717-2725.
34. Smith W.J., Underwood L.E. *Effects of caloric restriction or protein restriction on insulin-like growth factor-1 and IGF-binding proteins in children and adults. J Clin Endocrinol Metabolism.* 1995; 80:443-449.
35. Stack J.A., Burke P.A., Forse R.A. *High-energy, high protein, oral, liquid, nutrition supplementation in patients with HIV infection: 1996; 96: 337-341.*
36. Fogaca H., Souza H., Carneiro A.J., et al. *Effects of oral nutritional supplementation on the intestinal mucosa of patients with AIDS. J Gastroenterol.* 2000; 30:77-87.
37. Berneis K., Battegay M. *Nutritional supplements combined with dietary counseling in HIV-infected patients. Eur J Clin Invest.* Jan 2000; 30(1) 87-94.
38. Silverberg M.J., Leyden W., Hurley L. et al. *Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. Ann Intern Med.* 2009;150:301-313.
39. Hadigan C., Corcoran C., Basgoz N., Davis B. et al. *Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. JAMA.* 2000; 284:472-477.
40. Reitschel P., Hadigan C., Corcoran C. et al. *Assessment of growth hormone dynamics in immunodeficiency virus-related lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 501-510.
41. Schambelan M., Mulligan K., Grunfeld C. et al. *Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized placebo controlled trial. Ann Intern Med.* 1996; 125:873-882.