УДК:616.98:578.828 ВІЛ]-085:281-06-018.26-007.23-008.9.

**ЛИПОДИСТРОФИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

*Черникова Л.И*

*Харьковский национальный медицинский университет*

***Ключевые слова:*** *ВИЧ-инфекция, лечение, побочные эффекты, липодистрофия*

Сегодня возможности антиретровирусной терапии не позволяют полностью уничтожить вирус. Поэтому ВИЧ-инфицированные пациенты нуждаются в пожизненном лечении. Пожизненное лечение - это лечение в течение нескольких десятилетий, поскольку, по оценкам специалистов, ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных практически сравнялась с продолжительностью жизни обычных людей [1].

Цель антиретровирусной терапии в том, чтобы продлить жизнь ВИЧ-инфицированного, сохранив ее как можно более полноценной и здоровой. Благодаря быстрому появлению новых фармакологических групп антиретровирусных препаратов и внедрению концепции высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), появилась возможность добиваться длительной супрессии репликации вируса, тем самым предотвращая дальнейшее прогрессирование заболевания в течение всего времени, пока антиретровирусные препараты принимаются регулярно и переносятся пациентом.

У пациентов, получающих ВААРТ часто развиваются побочные эффекты препаратов, которые значительно усложняют лечение, заставляют врачей искать баланс между длительным стабильным подавлением вирусной нагрузки ВИЧ и риском развития побочных эффектов. Некоторые побочные эффекты ВААРТ являются косметическими, например, липодистрофический синдром, и могут встретится в практике врача дерматолога.

Липодистрофический синдром включает метаболические осложнения и нарушение распределения жировой клетчатки, и при ВИЧ-инфекциии представляет собой возможный побочный эффект антиретровирусной терапии. К счастью, современные схемы лечения реже вызывают нарушения распределения жировой клетчатки. Метаболические нарушения существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, изменение телосложения снижает качество жизни пациентов, что, в свою очередь, приводит к ухудшению соблюдения режима терапии. Несмотря на клиническую важность липодистрофического синдрома, влияющего на тактику ведения ВИЧ-инфицированных пациентов, его патогенез, профилактика, диагностика и лечение изучены еще недостаточно

Из данных патогенеза, накопленных на сегодняшний день, выделяют действие нескольких факторов:сама ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, особенности организма пациента. Отсутствие четкого диагностического определения липодистрофического синдрома отражает непостоянство его клинических проявлений, усложняет диагностику и не позволяет сравнивать результаты разных клинических исследований. Успехи в лечении и профилактике этого синдрома пока более чем скромные.

Изначально термином «липодистрофия» называли местную или генерализованную атрофию подкожной жировой клетчатки. Не связанные с ВИЧ-инфекцией формы липодистрофии (например, врожденная генерализованная и семейная парциальная липодистрофии) встречаются очень редко. Для этих форм характерны множественные метаболические нарушения, плохо поддающиеся лечению. В контексте ВИЧ-инфекции «липодистрофическим синдромом» сначала называли патологическое распределение жировых отложений в сочетании с метаболическими нарушениями у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы [ 2]. Хотя прошло уже много лет с появления его первого описания, до сих пор единые диагностические критерии липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных не разработаны. По этой причине диагноз липодистрофии в клинической практике основывается на индивидуальном представлении конкретного врача об этом синдроме, а не на четких диагностических критериях. Перераспределение жировой клетчатки -это динамический процесс, проявления и выраженность которого меняются со временем. В большинстве случаев диагноз периферической липоатрофии ставится уже при значительной потере подкожной жировой клетчатки (около 30%

Липодистрофический синдром при ВИЧ-инфекции включает как клинические, так и метаболические нарушения. Наиболее заметный клинический симптом - исчезновение подкожной жировой клетчатки (липоатрофия) на лице (вокруг глаз, на висках), конечностях и ягодицах.

В проспективных исследованиях с участием пациентов, получавших аналоги тимидина, было выявлено, что увеличение жировой клетчатки на конечностях в первые месяцы антиретровирусной терапии сменяется ее постепенной утратой в последующие годы [3], и в дальнейшем слой подкожной жировой клетчатки на конечностях практически не восстанавливается [4]. Атрофия жировой ткани на лице и конечностях может сочетаться с накоплением висцерального жира, что может сопровождаться легкими желудочно-кишечными нарушениями. Количество жировой ткани на туловище увеличивается в начале лечения, а затем не меняется [3]. Висцеральное ожирение как единственное проявление патологического перераспределения жировой ткани при ВИЧ-инфекции встречается редко. Отложение жировой клетчатки возможно также на задней поверхности шеи («горб буйвола» или «бычий горб»), а также в мышцах и печени. ВИЧ-инфицированные женщины могут жаловаться на болезненное увеличение молочных желез, обусловленное развитием липодистрофического синдрома. Пока неясно, является ли проявлением липодистрофического синдрома гинекомастия у ВИЧ-инфицированных мужчин. Накапливается все больше данных о том, что основные клинические проявления липодистрофического синдрома (липоатрофия, центральное ожирение и их сочетание) возникают благодаря разным патогенетическим механизмам.

По последним расчетным данным, ежегодная частота возникновения поддающегося выявлению, но еще незаметного снижения объема подкожной жировой клетчатки на периферии (на 20%) составляет около 5–10% у пациентов, получающих базовую комбинацию НИОТ, включающую тенофовир, абакавир, ламивудин или эмтрицитабин. Липодистрофия, а в особенности липоатрофия, наиболее часто развивается у пациентов, которые получают схемы АРТ, включающие аналоги нуклеозидов(особенно аналоги тимидина) и ингибиторы протеазы (ИП). Тем не менее, патологическое перераспределение жира может наблюдаться при приеме почти всех комбинаций антиретровирусных препаратов. Риск развития липодистрофического синдрома повышается с увеличением продолжительности лечения, возраста пациента и степени иммунодефицита. Дети страдают от липодистрофии наравне со взрослыми: перераспределение жировой ткани у них становится заметным вскоре после начала антиретровирусной терапии или перехода на новую схему АРТ. Отмечается значительная вариабельность отдельных клинических проявлений липодистрофического синдрома у разных больных. Из аналогов нуклеозидов чаще всего липоатрофию вызывает ставудин, особенно если он применяется в комбинации с диданозином.

Очень часто описанным выше изменениям внешности сопутствует комплекс метаболических нарушений. К ним относятся периферическая и печеночная инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Нередко эти метаболические нарушения появляются и нарастают до того, как перераспределение жировой ткани становится заметным.

Для того чтобы разобраться в патогенезе сложных метаболических нарушений, составляющих липодистрофический синдром, необходимо рассматривать его компоненты в отдельности (перераспределение жировой клетчатки, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена), поскольку сам синдром похож скорее на сочетание самостоятельных - как по проявлениям, так и, возможно, по происхождению - элементов, чем на что-то целое. Результаты исследований последних лет позволили сделать два фундаментальных вывода:

* у липоатрофии и накопления жировой клетчатки разные патогенетические механизмы, возможно, в чем-то близкие.
* антиретровирусные препараты разных групп (НИОТ, ННИОТ, ИП) и даже одной группы вызывают разные проявления липодистрофического синдрома; каждый препарат задействует свои патогенетические механизмы, при этом возможно их взаимное усиление.

Перераспределение жировой клетчатки у пациентов, получающих только НИОТ, и у пациентов,получающих ИП, происходит по-разному. НИОТ (особенно ставудин и диданозин) вызывают в основном периферическую атрофию жировой клетчатки (на конечностях и лице), хотя в нескольких исследованиях было зарегистрировано незначительное увеличение объема висцерального жира, существенно меньшее, чем при лечении ИП. Ингибиторы протеазы вызывают большинство метаболических нарушений, связанных с липодистрофическим синдромом.

В связи с отсутствием четких диагностических критериев, неясности патогенеза и отдаленных последствий, до сих пор не разработаны единые стандарты диагностики и лечения как внешних проявлений липодистрофического синдрома, так и характерных для него метаболических нарушений. В повседневной клинической практике диагноз устанавливается на основании жалоб пациента и данных осмотра. В диагностике помогает стандартная форма сбора анамнеза [5]. Затруднений с диагнозом обычно не возникает, особенно если телосложение пациента изменилось быстро и значительно. Однако для клинических исследований, особенно эпидемиологических и популяционных, требуются более надежные диагностические критерии. Недавно в многоцентровом исследовании была предложена и проанализирована совокупность пригодных для широкого применения объективных диагностических критериев, которая включала возраст, пол, давность и стадию ВИЧ-инфекции, отношение окружности талии к окружности бедра, уровень холестерина ЛПВП, отношение объема жировой клетчатки туловища к объему периферической жировой клетчатки, процентное содержание жира на конечностях, отношение объема висцерального жира к объему подкожного жира. Совокупность этих параметров позволяла поставить диагноз липодистрофии с чувствительностью 79% и специфичностью 80% [6]. Однако этот метод диагностики применим только для исследований, поскольку довольно трудоемок и требует получения подробных данных о строении тела, к тому же методы и шкалы, основанные только на клинических и лабораторных данных, позволяют установить диагноз примерно с такой же точностью .Измерить распределение жира позволяют несколько методов, каждый из которых имеет свои недостатки. Среди них двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако антропометрические измерения намного проще, безопаснее и дешевле этих методов, кроме того, их можно провести где угодно. Окружность талии и переднезадний размер тела на уровне талии как самостоятельные показатели более чувствительны и специфичны, чем отношение окружности талии к окружности бедер. Повторные измерения толщины жировой складки помогают оценить динамику при длительном наблюдении за пациентом, но должны выполняться опытным специалистом. МРТ, КТ и ДЭРА дифференцируют ткани по их плотности. Для подсчета количества жировой ткани в разных частях тела и в целом применяются как изображения отдельных поперечных срезов живота и конечностей (для оценки количества подкожного и висцерального жира), так и более сложные трехмерные методики. К недостаткам этих методов относятся прежде всего высокая стоимость, необходимость специального и не всегда доступного оборудования и облучение (при КТ). Поэтому КТ и МРТ применяют только в особых случаях, например, при выраженном отложении жира на затылке и шее, для дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями и инфекциями.

ДЭРА позволяет оценить количество периферических жировых отложений, почти полностью представленных подкожной жировой тканью, и успешно применяется в эпидемиологических исследованиях. Однако этот метод не позволяет различить подкожную и висцеральную жировую клетчатку, поэтому оценить с его помощью висцеральные и подкожные жировые отложения на туловище сложно. Измерение жировых отложений на различных участках тела с помощью УЗИ (например, на лице) требует специальной подготовки и в обследовании ВИЧ-инфицированных почти не применяется.

У всех пациентов во время сбора анамнеза и осмотра следует выявлять факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая курение, артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет II типа, отягощенный семейный анамнез. Для правильной интерпретации результатов анализа липидного профиля, кровь для исследования рекомендуется брать натощак, после 8-часового голодания. Уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП нужно определять перед началом антиретровирусной терапии и назначением новых препаратов, а затем контролировать каждые 3–6 месяцев. Уровень глюкозы крови натощак нужно определять с такой же частотой. Для выявления инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), зарекомендовавший себя как точный и надежный метод диагностики. ПТТГ назначают при подозрении на наличие инсулинорезистентности, например, пациентам с ожирением.

Следует принимать во внимание также другие факторы риска гиперлипидемии и инсулинорезистентности, в частности, употребление алкоголя, нарушение функции щитовидной железы, заболевания почек и печени, гипогонадизм, прием кортикостероидных препаратов, бета-адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и других лекарственных средств.

В настощее время наиболее эффективная рекомендация состоит в исключении из АРТ аналогов тимидина, что позволяет сохранить подкожную жировую клетчатку на конечностях. Рекомендации обычно включают соблюдение диеты, изменение образа жизни с повышением физической активности, замены антиретровирусных препаратов (ингибиторов протеазы на ННИОТ или ставудина или зидовудина на абакавир или тенофовир) и, в качестве последнего средства— метаболически активные препараты.

До сих пор попытки уменьшить или даже устранить патологическое распределение жира путем изменения схемы антиретровирусной терапии (замена ИП, ставудина или зидовудина) приносили крайне скромные результаты. В частности, атрофия жировой ткани на лице и конечностях в большинстве случаев сохранялась. Метаболические нарушения лучше поддаются коррекции. В комплексном лечении назначаются статины( аторвастатин, правастатин, флувастатин), фибраты (гемфиброзил, безафибрат), метформин, тиазолидиндионы (пиоглитазон), рекомбинантный человеческий гормон роста или его аналоги. Рекомендуется изменение образа жизни: снижение в рационе количества насыщенных жиров и холестерина, повышение физической активности, отказ от курения.

Для устранения жировых отложений успешно применяется хирургическое лечение (липосакция), однако при этом существует риск вторичной инфекции [7], к тому же жировые отложения могут со временем появиться снова. Для коррекции проявлений атрофии жировой клетчатки на лице успешно применяются подкожные инъекции поли-L-молочной кислоты. Эти рассасывающиеся полимеры стимулируют образование коллагена и с успехом применяются у ВИЧ-инфицированных [8-14]. В 2004 г. был одобрен FDA инъекционный наполнитель Скульптура® для применения у ВИЧ-инфицированных с целью коррекции атрофии жировой ткани на лице. Для оценки отдаленных результатов этих методов нужны дальнейшие исследования.

Таким образом, липодистрофический синдром включает метаболические осложнения и нарушение распределения жировой клетчатки, и при ВИЧ-инфекциии представляет собой возможный побочный эффект антиретровирусной терапии. Знание патогенеза, клинических признаков, диагностики и лечения липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных пациентов является весьма актуальным для врачей дерматологов.

**Литература:**

1. Hill A, Pozniak A. A normal life expectancy, despite HIV infection? AIDS 2010, 24:1583-1584.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIVprotease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: P.51-58
3. Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-979
4. Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J. Jr. et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS* 2010;24: 1717-1726
5. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48-62
6. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a casecontrol study. *Lancet* 2003; 361: 726-735
7. Guaraldi G, Fontdevila J, Christensen LH et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipoatrophy. *AIDS* 2011; 25: 1 -12
8. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients:results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17: 2471-2477
9. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipoatrophy with injections of polylactic acid in HIV-infected patients. Abstract 720,10th CROI 2003; Boston.
10. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy:a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10: 753 -759
11. Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of intradermal poly-L-lactic acid (SculptraTM) injections in patients with HIV-associated facial lipoatrophy. *Antivir Ther .*2004; 9: L36.
12. Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable posthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9: L37.
13. Cavalcanti R, Kain K, Shen S, Raboud J, Walmsley S. A randomized placebo controlled trial of rosoglitazone for the treatment of HIV lipodystrophy.Abstract 854, 12th CROI 2005, Boston
14. Behrens GMN. Treatment option for lipodystrophy in HIV-positive patients. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 39-52

**ЛІПОДИСТРОФІЧНИЙ СИНДРОМ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.**

*Чернікова Л.І*

*Харківський національний медичний університет*

В огляді представлені дані про ліподисторофічний синдром, який включає метаболічні ускладнення і порушення розподілу жирової клітчатки, і розвивається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів як можливий побічний ефект ВААРТ. Знання патогенезу, клінічних проявів, діагностиці та лікування даного синдрому є актуальним для лікарів дерматовенерологів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, лікування, побічні ефекти, ліподистрофія

**LIPODISTROPHY SYNDROME IN HIV-INFECTED PATIENTS. Review.**

*Chernikova L.I.*

*Charkiv national medical university*

The review presents data on lipodistorofy syndrome including metabolic complications and altered fat distribution that develops in HIV-infected patients as a possible side effect of HAART. Knowledge of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment options of the HIV lipodystrophy syndrome is relevant for dermatologists.

Keywords: HIV infection, treatment, side effects, lipodystrophy