

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.828]-073.524:577.125.8

*В.Н. Козько, Е.В. Юрко, А.П. Черкасов\*, М.И. Краснов, А.О. Соломенник,  
Е.И. Мозиленец, А.А. Кузнецова, А.В. Гаврилов*

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*Областной центр профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом, г. Харьков*

**ЛИПИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ  
И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Обследовано 138 больных с разными клиническими стадиями ВИЧ-инфекции. Установлено существенное увеличение уровня триглицеридов, снижение показателей общего холестерина и липопротеидов высокой плотности. Корреляционным анализом установлена связь между количеством CD4-клеток и уровнем дислипидемии.

*Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, липиды, метаболические нарушения.*

В последние годы ВИЧ-инфекция приобрела глобальное значение для системы здравоохранения. В мире насчитывается 33,2 млн ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых 1,5 млн проживает в Восточной Европе и Азии. В Европе отмечается рост заболеваемости за счёт увеличения темпов роста эпидемии в странах Восточной Европы. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия в отношении предотвращения распространения ВИЧ-инфекции, в Украине сохраняются высокие показатели заболеваемости [1].

С появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) в 1996 г. у ВИЧ-инфицированных больных появилась возможность приостановить прогрессирование заболевания. После широкого внедрения АРТ в клиническую практику отмечается снижение летальности, связанной со СПИДом [2]. АРТ является основной составляющей лечения ВИЧ-инфекции как в Украине, так и в других странах Европы [2, 3]. Применение данной терапии существенно улучшает состояние больного. В то же время такое лечение связано с побочными эффектами, одним из которых является развитие дислипидемии.

Частота нарушений липидного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, достоверно выше, чем в целом в популяции [3, 4]. Назначение АРТ проводится пожизненно, и поэтому изменения в липидном обмене у ВИЧ-инфицированных пациентов вызывают интерес с точки зрения отдалённых последствий [5, 6]. У пациентов на фоне АРТ могут развиваться дислипидемия, инсулинорезистентность и липодистрофия [7, 8].

Целью данного исследования было изучение липидного спектра у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от АРТ.

**Материал и методы.** Обследовано 138 ВИЧ-инфицированных больных, которые находились на лечении в Харьковской областной клинической инфекционной больнице и Областном центре профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом г. Харькова. Мужчин было 76 (55,1%), женщин – 62 (44,9%), в возрасте 22–45 лет, средний возраст пациентов – (31,2±5,5) лет. Обследованных при назначении АРТ разделили в зависимости от клинической стадии заболевания на три группы. Клиническая стадия II была установлена у 17 (12,3%) больных, III – у 82 (59,4%) и

© В.Н. Козько, Е.В. Юрко, А.П. Черкасов и др., 2012

IV – у 39 (28,3 %). У всіх пацієнтів изучали клініко-біохімічні, імунологічні показателі і вірусну навантаження ВІС перед початком терапії і в динаміці згідно діючим клінічним протоколам [9, 10]. Показателі ліпідного обміну в сировотці крові ВІС-інфікованих хворих до початку терапії і в час лікування визначали методом кольорового комплексу (тест-система Biosystems, Іспанія). Визначали рівні загального холестерину (ОХС), тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВН). Показателі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПОНП) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП) визначали шляхом пересчёта за формулою Friedewald, 1972. Визначали коефіцієнт атерогенності (КА) і співвідношення ЛПНП/ЛПВН. Тридцять здорових добровольців в віці 22–44 років склали контрольну групу.

В залежності від показателів CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів всі хворі були розділені на чотири групи. В 1-ю групу увійшли хворі з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів < 50 кл./мкл, в 2-ю, 3-ю і 4-ю групи – хворі з рівнем CD4<sup>+</sup> 51–199, 200–350 і більше 350 кл./мкл відповідно.

Отримані результати оцінювали методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і  $\chi^2$  Пірсона [9]. Довірливий інтервал складав 95 %. Кореляційний аналіз виконаний з метою оцінки зв'язів між показателями ліпідів крові, рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і розвитком опортуністических інфекцій.

**Результати і їх обговорення.** При аналізі клінічної стадії захворювання згідно критеріям класифікації СДС (1993) категорія В була встановлена у 41,3 % хворих, категорія С – у 58,7 %. До початку протівовірусного лікування більшість ВІС-позитивних пацієнтів (68,8 %) мали рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів нижче 200 кл./мкл (табл. 1). Опортуністическі захворювання відзначалися у 121 пацієнта. В 17 випадках захворювання мало бессимптомне клінічне течення. У 87 % хворих відзначалися наступні опортуністическі захворювання: туберкульоз, пневмоцистна пневмонія, токсоплазмоз головного мозку, цитомегаловірусна інфекція (CMV), вірус простого герпеса (HSV), вірус Епштейна-Барр (EBV)

і варіцелла-зоістер вірус (VZV-інфекції), саркома Капоші.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежуваних пацієнтів

Характеристика хворих	Абс. ч.	Отн. показатель, %
Клінічна стадія за СДС (1993)		
категорія А	17	12,3
категорія В	57	41,3
категорія С	64	46,4
Рівень CD4-лімфоцитів, кл./мкл		
<200	95	68,8
200–500	43	31,2

Результати дослідження ліпідного спектра крові свідчать про те, що у ВІС-інфікованих пацієнтів підвищується рівень ТГ в сировотці крові, коефіцієнт атерогенності ( $p < 0,05$ ), співвідношення ЛПНП/ЛПВН, в той час як рівні ЛПВН і ЛПНП залишаються нижче контрольних значень ( $p < 0,05$ ), табл. 2.

У ВІС-інфікованих пацієнтів переважала гіпертригліцеридемія (більше 1,15 ммоль/л), вона відзначалася у 63,8 % (88) хворих проти 3 % в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Гіпохолестеринемія (ниже 3,05 ммоль/л) відзначалася частіше у ВІС-інфікованих (61,6 %; 85 пацієнтів) в порівнянні з 2 % у осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Співвідношення ЛПВН (ниже 0,97 ммоль/л) було виявлено у 58,7 % (81) хворих, в контрольній групі у 1 %. При ВІС-інфекції відзначалося також зниження ЛПНП (ниже 1,60 ммоль/л) у 60,9 % (84) хворих, в той час як такі зміни відзначалися в контрольній групі тільки у 2 % осіб ( $p < 0,05$ ). Частота розвитку гіпотригліцеридемії, гіперхолестеринемії і підвищення рівнів ЛПВН і ЛПНП у хворих достовірно не відзначалися від аналогічних показателів контрольної групи.

При аналізі ліпідного спектра сировотки крові ВІС-інфікованих хворих в залежності від рівня CD4<sup>+</sup>-кліток було встановлено, що рівень ТГ був достовірно вище у пацієнтів 1-ї групи. Відзначалася залежність між показателями CD4<sup>+</sup>-лім-

Таблиця 2. Сравнительная характеристика показателей липидов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы (M±m)

Показатель	Группы				контрольная (max - min)
	1-я	2-я	3-я	4-я	
ХС, ммоль/л	2,12±0,09 p<0,001*	2,71±0,11 p<0,002*	3,0±0,13 p<0,05*	3,62±0,1	3,51±0,08 (4,60–2,30) p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,51±0,12 p<0,001*	1,91±0,09 p<0,04*	1,5±0,08 p<0,05*	1,02±0,09	0,78±0,06 (1,70–0,40) p<0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,58±0,09 p<0,005*	0,76±0,1 p<0,05*	0,81±0,09 p<0,05*	0,89±0,1	1,14±0,03 (1,46–0,84) p<0,05
ЛПНП, ммоль/л	1,23±0,12 p<0,001*	1,58±0,1 p<0,001	1,82±0,1	1,90±0,1	2,02±0,07 (3,04–1,11) p<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	–	–	–	–	(0,78–0,18) p>0,05
КА, усл. ед.	2,79±0,09 p<0,05*	2,51±0,09 p<0,05*	2,71±0,08 p<0,05*	3,06±0,1 p<0,001*	2,14±0,09 (3,34–0,92) p<0,05
ЛПНП/ЛПВП, усл. ед.	2,10±0,06 p<0,001*	2,07±0,1 p<0,001*	2,24±0,1 p<0,001*	2,14±0,2 p<0,005*	3,80±0,26 (7,44–1,36) p<0,05

\* Достоверно по сравнению с контрольной группой.

фопитов и выраженностью гипертриглицеридемии. Уровень ХС также зависел от уровня CD4<sup>+</sup>-клеток (табл. 2).

При оценке липидного спектра в зависимости от наличия клинических симптомов оппортунистических заболеваний было установлено, что выраженность липидных нарушений напрямую зависела от клинической стадии заболевания, уровня CD4<sup>+</sup>-клеток и наличия оппортунистических инфекций. У больных отмечалось снижение показателей ЛПВП, ХС и повышение ТГ. Наиболее значительные изменения наблюдались у больных с уровнем CD4<sup>+</sup>-клеток ниже 50 кл./мкл. Коэффициент атерогенности был выше нормы у пациентов всех групп (p<0,05), в то время как наиболее высокие показатели отмечались у больных 4-й группы.

При проведении корреляционного анализа была установлена прямая связь между степенью повышения ТГ, уровнем CD4<sup>+</sup>-клеток и наличием оппортунистических заболеваний (1-я группа – r=0,642, p<0,05; 2-я группа – r=0,6, p<0,05). Уровень ЛПВП зависел от количества CD4<sup>+</sup>-клеток (r=0,532, p<0,05). Не было отмечено связи между показателями ТГ, ЛПНП и уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (r=0,042, r=-0,032 соответственно). Показатели соотношения ЛПНП/ЛПВП и коэффициента атерогенности коррелировали с уров-

нем CD4<sup>+</sup>-клеток (r=0,635, r=0,532 соответственно, p<0,05).

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости глубокого изучения процессов, участвующих в патогенезе нарушений липидного метаболизма у ВИЧ-инфицированных больных. Актуальность данной проблемы связана также с тем, что назначение АРТ ВИЧ-инфицированным больным приводит к развитию метаболических нарушений [4–8]. Возможно, снижение ХС и повышение ТГ у больных с низкими показателями CD4<sup>+</sup>-клеток обусловлено процессами катаболизма, но не исключаются и иммунологические реакции, участвующие в развитии данного процесса, что требует дальнейшего изучения. В частности TNF-α стимулирует пероксидацию липопротеидов у больных ВИЧ-инфекцией [11].

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных больных отмечается в зависимости от клинической стадии заболевания повышение в крови уровня ТГ, снижение ХС и ЛПВП. Поэтому при назначении антиретровирусной терапии необходимо учитывать степень нарушения метаболизма липидов. Принимая во внимание пожизненный характер назначения антиретровирусной терапии, следует помнить об отдаленных последствиях нарушений метаболизма липидов.

**Список литературы**

1. Mocroft A. Changes in cause of death among HIV positive subjects across Europe / A. Mocroft, R. Brettle, O. Kirk // AIDS. – 2002. – № 12. – P. 1663–1673.
2. ART Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 patients starting antiretroviral therapy: analysis of prospective study / G. Chene, J. A. Sterne, M. May [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 679–686.
3. Tarr P. E. Dyslipidemia in HIV-infected individuals: from pharmacogenetics to pharmacogenomics / P. E. Tarr, M. Rotger, A. Telenti // Pharmacogenomics. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 587–594.
4. Das S. HIV and increased risk of cardiovascular diseases / S. Das // Sex Health. – 2005. – Vol. 2, № 4. – P. 219–221.
5. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy / L. Calza, R. Manfredi, D. Pocaterra, F. Chiodo // J. Infect. – 2008. – Vol. 57. – № 1. – P. 16–32.
6. Tarr P. E. Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications / P. E. Tarr, A. Telenti // Antivir. Ther. – 2007. – Vol. 12, № 7. – P. 999–1013.
7. Mallon P. W. Pathogenesis of lipodystrophy and lipid abnormalities in patients taking antiretroviral therapy / P. W. Mallon // AIDS Rev. – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 3–15.
8. Наказ № 182 МОЗ України від 13 квітня 2007 р. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків.
9. Наказ № 658 МОЗ України від 04.10.2006 р. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.
10. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. П. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
11. Chanu V. Lipid disorders in patients with HIV-induced diseases / V. Chanu, P. Valensi // Presse Med. – 2005. – Vol. 34. – P. 1087–1094.

*В.М. Козько, К.В. Юрко, О.П. Черкасов, М.І. Краснов, Г.О. Соломенник, О.І. Могиленець, А.А. Кузнецова, А.В. Гаврилов*

**ЛІПІДНІ ПОРУШЕННЯ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ І ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Обстежено 138 хворих з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Встановлено суттєве зростання рівня тригліцеридів, зменшення показників загального холестерину і ліпопротеїдів високої щільності. Кореляційним аналізом встановлений зв'язок між кількістю CD4-клітин і рівнем дисліпідемії.

*Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ліпіди, метаболічні порушення.*

*V.N. Kozko, K.V. Iurko, A.P. Cherkasov, M.I. Krasnov, A.O. Solomennic, E.I. Mogilenets, A.A. Kuznetsova, A.V. Gavrilov*

**LIPID DISORDERS IN HIV-INFECTED PATIENTS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE**

138 patients with different clinical stages of HIV-infection were investigated. Significant increasing of triglycerides level and decreasing of general cholesterol and high-density lipoprotein were found. Correlation analysis revealed connections between CD4-count and level of dyslipidemia.

*Key words: HIV-infection, lipids, metabolic disorders.*

*Поступила 19.04.12*