

проведения физической реабилитации. В группе сравнения отмечалось повышение баллов, общий балл увеличился с  $49,6 \pm 3,6$  до  $51,4 \pm 3,8$ .

**Заключение.** Таким образом, физическая реабилитация больных ХОБЛ повышает толерантность к физической нагрузке и уровень ежедневной активности пациентов, улучшает качество жизни несмотря на то, что функциональные показатели могут оставаться на одном и том же уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский, А.С. Реабилитация больных с патологией легких / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 4. — С.14—17.
2. Лещенко, И.В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С.101—111.
3. Объединенное соглашение по легочной реабилитации: рекомендации ATS и EPS // Пульмонология. — 2007. — № 7. — С.15—16.
4. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2007. — С.644—647.
5. Синопальников, А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С.78—86.
6. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and

European Respiratory Society / American Thoracic Society, European Respiratory Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158 — P.629—634.

7. Global Initiative for chronic obstructive lung disease // WHO. — 2011. — P.41—43.

#### REFERENCES

1. Belevskii, A.S. Reabilitaciya bol'nyh s patologiei legkih / A.S. Belevskii // Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. — 2007. — № 4. — S.14—17.
2. Leschenko, I.V. Osnovnye polozheniya mezhdunarodnyh klinicheskikh rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih / I.V. Leschenko, N.A. Esaulova // Pul'monologiya. — 2005. — № 3. — S.101—111.
3. Ob'edinennoe soglasenie po legochnoi reabilitacii: rekomendacii ATS i EPS // Pul'monologiya. — 2007. — № 7. — S.15—16.
4. Pul'monologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. A.G. Chuchalina. — M.: GEOTAR-Medicina, 2007. — S.644—647.
5. Sinopal'nikov, A.I. Epidemiologiya HOBL: sovremennoe sostoyanie aktual'noi problemy / A.I. Sinopal'nikov, A.V. Vorob'ev // Pul'monologiya. — 2007. — № 6. — S.78—86.
6. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society / American Thoracic Society, European Respiratory Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158 — P.629—634.
7. Global Initiative for chronic obstructive lung disease // WHO. — 2011. — P.41—43.

Поступила 14.05.2014

© Г.Р. Хасанова, 2014

УДК 616.153.915-074:616.98:578.828NIV

## ЧАСТОТА ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЕЕ СВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ МИКРОБНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ

**ГУЛЬШАТ РАШАТОВНА ХАСАНОВА**, канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД, Казань, Россия, тел. 8-843-267-80-06, e-mail: gulshatra@mail.ru

**Реферат.** Исследован липидный профиль во взаимосвязи с маркерами микробной транслокации и воспаления в группе больных ВИЧ-инфекцией. Снижение уровня липопротеидов высокой плотности выявлено у 51,6% больных, повышение липопротеидов низкой плотности — у 35%, триглицеридов — у 22,3%, общего холестерина — у 23% больных. Высокие концентрации  $sCD_{14}$  сочетались со снижением уровня липопротеидов высокой плотности и повышением уровня триглицеридов: отношение превалентностей отклонений вышеуказанных показателей равно 1,74 и 9,11 соответственно при сравнении групп с высокими ( $>2,94$  мкг/мл) и низкими показателями  $sCD_{14}$ . Уровень липопротеидов высокой плотности обратно коррелировал с концентрацией ферритина ( $r=-0,32$ ;  $p=0,00024$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $r=-0,63$ ;  $p=0,000001$ ). Уровень триглицеридов был прямо связан с концентрацией интерлейкина-1 $\beta$  ( $r=0,34$ ;  $p=0,0037$ ). **Вывод:** нарушения метаболизма липидов при ВИЧ-инфекции связаны с процессами микробной транслокации и воспаления.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, дислипидемия, эндотоксин, микробная транслокация, воспаление.

## THE FREQUENCY OF DYSLIPIDEMIA IN HIV-PATIENTS AND ITS CORRELATION WITH MARKERS OF MICROBIAL TRANSLOCATION AND INFLAMMATION

**GULSHAT R. KHASANOVA**, PhD, Associated professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Russian Ministry of Health, Kazan, Infectious Diseases Specialist of the Center of AIDS and Infectious Diseases of Ministry of Health of Tatarstan Republic, Kazan, Russia, tel. 8-843-267-80-06, e-mail: gulshatra@mail.ru

**Abstract.** The lipid profile in association with markers of microbial translocation and inflammation in HIV-patients was investigated. Decreased level of high-density-lipoproteins was observed in 51,6%, increased levels of low-density-lipoproteins — in 35%, triglycerides — in 22,3%, total cholesterol — in 23% of patients. Negative correlation of  $sCD_{14}$

with high-density-lipoproteins and positive correlation with level of triglycerides was noted. Prevalence rates of abnormal levels of high-density-lipoproteins and triglycerides was 1,74 and 9,11, respectively, in group with high (>2,94 µg/ml) levels of sCD14 versus group with low level of sCD<sub>14</sub>. Level of high-density-lipoproteins was negatively correlated with ferritin concentration ( $r=-0,32$ ;  $p=0,00024$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r=-0,63$ ;  $p=0,00001$ ). Positive correlation of triglycerides with IL-1 $\beta$  was found ( $r=0,34$ ;  $p=0,0037$ ). Conclusion: Dyslipidemia in HIV-patients is associated with microbial translocation and inflammation.

**Key words:** HIV-infection, dyslipidemia, endotoxin, microbial translocation, inflammation.

Известно, что риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВИЧ-инфекцией значительно превышает таковой в популяции [1, 2]. В соответствии с современными представлениями основу патогенеза атеросклероза составляет хронический воспалительный процесс, ключевую роль в реализации которого играют макрофаги [3]. Мощнейшим активатором моноцитов и макрофагов является эндотоксин грамотрицательных бактерий или липополисахарид (ЛПС), который рассматривается также в качестве маркера микробной транслокации [4]. Результаты отдельных исследований подтверждают связь эндотоксемии с развитием атеросклероза и метаболических нарушений при различных заболеваниях (ожирении, сахарном диабете и др.) [5, 6]. Ранее нами был установлен факт повышения уровня эндотоксина в крови параллельно с ростом активности воспалительного процесса при ВИЧ-инфекции, что, на наш взгляд, подтверждает роль эндотоксина в развитии хронического системного воспаления при ВИЧ-инфекции [7]. В связи с этим мы провели исследование частоты дислипидемии и связи ее с маркерами эндотоксемии и воспаления при ВИЧ-инфекции.

**Материал и методы.** Работа проведена на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ МЗ РТ (г. Казань). Исследуемую группу составили 232 человека с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция». Мужчины составили 48,3%. Средний возраст ( $M \pm SD$ ) составил ( $34 \pm 7,4$ ) года. Среднее содержание CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов в группе составило  $286 \pm 215,1$ . 47% больных страдали хроническим вирусным гепатитом В и/или С. Употребление алкоголя чаще двух раз в неделю отметили 11,2% пациентов. Контрольную группу составили 26 здоровых добровольцев [средний возраст ( $M \pm SD$ ) — ( $30,6 \pm 11,3$ ) года].

Антиретровирусная терапия (АРВТ) считается одним из факторов риска развития метаболических нарушений [2]. В связи с этим показатели липидов крови были проанализированы в зависимости от получения ими АРВТ. Группу «АРВТ» составили 44 пациента, получающие АРВТ в течение более или равно 6 мес, в том числе 22 человека по схеме: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) + 1 ингибитор протеазы (ИП); 20 пациентов по схеме: 2 НИОТ + 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (не НИОТ); 2 пациента по схеме, включающей 3 НИОТ.

Концентрация ЛПС в сыворотке крови определялась с помощью Lymulus-amebocyte-lysate-теста

(ЛАЛ-теста), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ферритина и sCD<sub>14</sub> методом иммуноферментного анализа, концентрация липидов крови — биохимическими способами. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ Portable Statistica 8 и Epiinfo. Для оценки связи между количественными признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для анализа дихотомичных данных строились четырехпольные таблицы с подсчетом показателей отношения шансов (OR) и отношения превалентностей (PR).

**Результаты и их обсуждение.** Среднегрупповые значения липидов крови не выходили за пределы референтных показателей, предложенных Российским кардиологическим обществом [8]. Тем не менее, несмотря на молодой возраст пациентов, частота отклонений показателей липидов в исследуемой группе была довольно высока. Те или иные симптомы дислипидемии отмечены у 22,3—51,6% пациентов. Снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже референтных показателей выявлено у 51,6% пациентов; у 35% больных отмечено повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) — у 22,3%, общего холестерина (ОХ) — у 23%.

Все 4 показателя исследованы у 95 человек. У 72 из них [(75,8 $\pm$ 4,4)%] был изменен хотя бы один из вышеперечисленных показателей липидного обмена. У 22 человек (21,8%) был повышен индекс атерогенности. Изменения липидного профиля регистрировались практически с одинаковой частотой на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Достоверной корреляции вышеуказанных показателей с уровнем CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток и «вирусной нагрузкой» не выявлено ( $p > 0,05$ ).

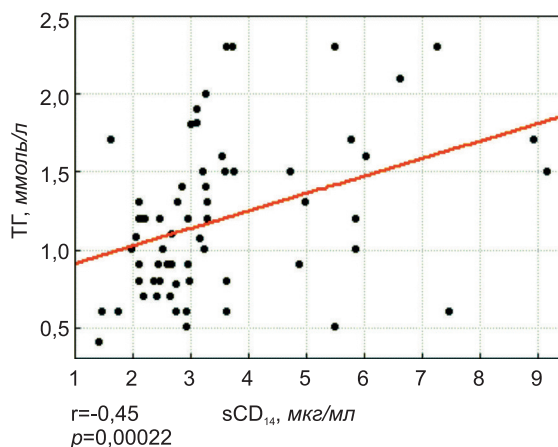
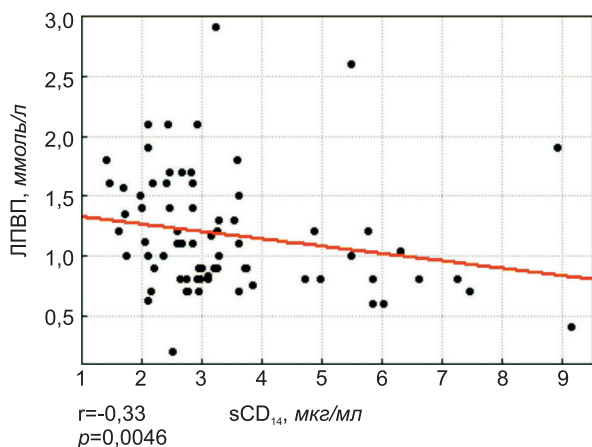
Результаты стратифицированного анализа в зависимости от получения АРВТ отражены в таблице.

Частота изменений большинства показателей не зависела от назначения АРВТ. Интересно то, что в нашей группе АРВТ оказывала даже протективный эффект в отношении изменений ЛПВП: у больных без АРВТ снижение уровня ЛПВП встречалось достоверно чаще, чем у больных с АРВТ [OR=0,39; 95%ДИ (0,18; 0,85)]. Данный эффект прослеживался и в группе больных, получающих схемы АРВТ, не включающие ИП (схемы содержали 2 НИОТ+1 не НИОТ или 3 НИОТ) [OR=0,16; 95%ДИ (0,05; 0,5)]. Таким образом, мы не выявили негативного влияния АРВТ на уровни липидов. Возможно, это обусловлено непродолжительным приемом антирет-

**Частота изменений показателей липидов в зависимости от получения больными АРВТ**

Лабораторные показатели	Частота отклонений в группах пациентов		OR (95%ДИ)
	с АРВТ, абс. число (%)	без АРВТ, абс. число (%)	
Снижение* ЛПВП	14 (35,9 $\pm$ 7,7), n=39	49 (59,0 $\pm$ 5,4), n=83	0,39 (0,18; 0,85)
Повышение* ЛПНП	9 (27,3 $\pm$ 7,8), n=33	24 (38,7 $\pm$ 6,2), n=62	0,59 (0,23; 1,49)
Повышение* ТГ	5 (13,5 $\pm$ 5,6), n=37	20 (26,7 $\pm$ 5,1), n=75	0,43 (0,15; 1,26)
Повышение* уровня общего холестерина	12 (30,8 $\pm$ 7,4), n=39	22 (20,2 $\pm$ 3,8), n=109	1,76 (0,77; 4,01)

\* Снижение и повышение показателей оценивались по отношению к границам референтных значений; n — количество больных, у которых определялся данный показатель.



Корреляции концентрации  $sCD_{14}$  с уровнями ЛПВП и ТГ

ровирусных препаратов. Средняя продолжительность приема препаратов в группе «АРВТ» была 12,5 мес. Известно, что негативные метаболические эффекты антиретровирусных препаратов преимущественно реализуются при многолетнем их приеме [2].

Таким образом, в исследуемой нами группе больных, в том числе в группе без АРВТ, выявлена довольно высокая частота дислипидемии. Анализ связей  $sCD_{14}$  с показателями липидного обмена позволил установить, что повышение концентрации  $sCD_{14}$  сопровождается снижением уровня ЛПВП и повышением уровня ТГ (рисунки). Выявленная связь была подтверждена при дальнейшем анализе. Больные были поделены на две группы по уровню  $sCD_{14}$ . В качестве пограничного показателя выбран уровень  $sCD_{14}$ , равный 2,94 мкг/мл (максимальный показатель контрольной группы). В группе с высокими показателями  $sCD_{14}$  (>2,94 мкг/мл) статистически значимо чаще относительно группы сравнения ( $sCD_{14}$  < 2,94 мкг/мл) регистрировалось как снижение ЛПВП, так и повышение уровня триглицеридов: PR (95%ДИ) = 1,74 (1,09—2,77) и 9,11 (1,25—66,47). Это означает, что частота отклонений ЛПВП и ТГ от общепринятых референтных показателей наблюдается соответственно в 1,74 раза и в 9,11 раза чаще в группе больных с уровнем  $sCD_{14}$  > 2,94 мкг/мл, чем у пациентов с уровнем  $sCD_{14}$  ≤ 2,94 мкг/мл.

Параллельно с этим выявлены также связи уровня ЛПВП и ТГ с отдельными маркерами воспаления, а именно, обратная корреляция концентрации ЛПВП с уровнями ферритина ( $r=-0,32$ ;  $p=0,00024$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=-0,63$ ;  $p=0,000001$ ) и прямая корреляция уровня ТГ с концентрацией IL-1 $\beta$  ( $r=0,34$ ;  $p=0,0037$ ).

**Заключение.** Таким образом, для течения ВИЧ-инфекции характерны изменения показателей липидного обмена. Установлена связь этих нарушений с повышением концентрации  $sCD_{14}$  — маркера микробной транслокации и активации моноцитов эндотоксином, а также с уровнями отдельных белков воспаления. Это позволяет рассматривать микробную транслокацию и эндотоксинемию как факторы, которые потенциально могут способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных людей. Осуществляется это, по-видимому, не только через развитие эндотелиальной дисфункции, но и посредством индукции дислипидемии. Более чем у половины обследованных больных выявлено снижение ЛПВП, что может быть объяснено его потреблением в процессе

опсонизации избытка сывороточного ЛПС. Для детальной оценки прогностической роли уровней маркеров микробной транслокации и воспаления в развитии дислипидемии необходимо проведение когортного исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996—2006; collaborative analysis of 13 HIV cohort studies // Clin. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 50. — P.1387—1396.
2. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients — association with antiretroviral therapy: results from the DAD study / N. Friis-Moller, R. Weber, P. Reiss [et al.] // AIDS. — 2003. — Vol. 17(8). — P.1179—1193.
3. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis / S.M. Crowe, C.L. Westhorpe, N. Mukhamedova [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2010. — Vol. 87. — P. 589—598.
4. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV / J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker [et al.] // Nat. Med. — 2006. — Vol. 12. — P.1365—1371.
5. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M.I. Lassenius, K.H. Pietilainen, K. Kaartinen [et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34. — P.1809—1815.
6. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events / P.J. Pussinen, K. Tuomisto, P. Jousilahti [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — 1433—1439.
7. Хасанова, Г.Р. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции / Г.Р. Хасанова, О.И. Биккинина, В.А. Анохин // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — № 5. — С.508—512.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. — М., 2009. — URL: <http://athero.ru/Lipids-rus-2009.pdf>

#### REFERENCES

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996—2006; collaborative analysis of 13 HIV cohort studies // Clin. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 50. — P.1387—1396.
2. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients — association with antiretroviral therapy: results from the DAD study / N. Friis-Moller, R. Weber, P. Reiss [et al.] // AIDS. — 2003. — Vol. 17(8). — P.1179—1193.

3. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis / S.M. Crowe, C.L. Westhorpe, N. Mukhamedova [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2010. — Vol. 87. — P. 589—598.
4. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV / J.M. Brechley, D.A. Price, T.W. Schacker [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12. — P.1365—1371.
5. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M.I. Lassenius, K.H. Pietilainen, K. Kaartinen [et al.] // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P.1809—1815.
6. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events / P.J. Pussinen, K. Tuomisto, P. Jousilahti [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — 1433—1439.
7. *Hasanova, G.R.* Mikrobnaya translokaciya i sistemnyi vospalitel'nyi otvet pri VICH-infekcii [Microbial translocation and systemic inflammatory response in HIV-infection] / G.R. Hasanova, O.I. Bikkinina, V.A. Anohin // *Saratovskii nauchno-medicinskii zhurnal* [Saratov scientific-medical journal]. — 2013. — № 5. — S.508—512.
8. Diagnostika i korrekciya narushenii lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendacii, IV peresmotr [Diagnosis and correction of dyslipidemia for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. 4-th edition, Moscow, 2009]. — M., 2009. — URL: <http://athero.ru/Lipids-rus-2009.pdf>

Поступила 14.06.2014