

ЛЕКЦИЯ

УДК 612.018:616-039+616.98

СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

^{1,2}Д.М.Сурженко, ²В.В.Кузик

¹Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

²Институт эволюционной физиологии и биохимии (ИЭФБ) им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

HYPOTHALAMUS-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM CONDITION IN HIV INFECTION

¹D.M.Surzhenko, ²V.V.Kuzik

¹Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases,

²I.M.Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint-Petersburg, Russia

© Д.М.Сурженко, В.В.Кузик, 2014 г.

ВИЧ-инфекцию часто сопровождают нарушения гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. Ее дисфункция на ранних стадиях заболевания проявляется в виде гиперкортизолемии, которую связывают с повышением уровня цитокинов, индуцирующих продукцию глюкокортикоидов. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции увеличивается вероятность развития надпочечниковой недостаточности в результате оппортунистических инфекций (чаще цитомегаловирусной) или неопластической инфильтрации надпочечников и/или гипофиза. Лекарственные препараты, используемые при терапии ВИЧ-инфекции, также могут способствовать развитию аденаловой недостаточности. Для дифференциальной диагностики состояний, напоминающих надпочечниковую недостаточность, и явной надпочечниковой недостаточности и для оценки резервной способности надпочечников необходимо выполнять диагностические тесты, поскольку необоснованная терапия глюкокортикоидами является опасной.

Ключевые слова: надпочечники, кортизол, ВИЧ-инфекция, гормоны.

HIV infection is often accompanied by disorders in the hypothalamus-pituitary-adrenal system. Its dysfunctions at the early stages of the disease are manifested as increased blood cortisol, which is believed to be caused by increased cytokines able to enhance glucocorticoids production. With the further progression of HIV infection, the risk of adrenal failure increases because of opportunistic infections (most commonly cytomegaloviral) or neoplastic infiltration of adrenals and/or pituitary. Drugs used to treat HIV can also promote adrenal failure. For the differential diagnostics of the overt adrenal failure and conditions reminiscent of adrenal failure and for assessing the reserve capacity of adrenals, diagnostic test are expedient because unjustified therapy with glucocorticoids is unsafe.

Key words: adrenals, cortisol, HIV infection, hormones.

Со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов часто проявляется нарушения в виде пограничных расстройств функции надпочечников и гиперкортизолемии на ранних стадиях или в виде явной первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности на более поздних стадиях заболевания. Жизненно важным является своевременное выявление патологии со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и назначение заместительной терапии, однако их необоснованное применение может привести к ухудшению состояния пациентов.

Физиологические аспекты функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ос-

новная роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы — поддержание базального и стресс-зависимого гомеостаза. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система моментально включается в ответ на стрессорные воздействия, стимулируя образование энергоресурсов за счет продукции глюкозы, жирных кислот и аминокислот. Увеличение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания в ответ на стресс способствует повышению скорости доставки кислорода и нутриентов к тканям. Так же активными стимуляторами для гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы являются инфекции, что отражается в повышении ее функциональной активности на фоне инфекционных заболеваний.

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы начинается с усиления секреции кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) в клетках в мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса. КРГ по аксонам нейросекреторных клеток транспортируется в область срединного возвышения, где попадает в портальный кровоток и достигает клеток аденогипофиза. КРГ стимулирует секрецию адренотропного гормона (АКТГ) в кортикотрофах аденогипофиза, усиливая синтез предшественника АКТГ — проопиомеланокортина и его преобразование в АКТГ. АКТГ в свою очередь усиливает синтез и секрецию кортизола клетками коры надпочечников.

КРГ-синтезирующие нейросекреторные клетки ПВЯ выступают в роли координатора единого ответа на множественные стимулы (поведенческие, нейроэндокринные и др.), причем в ответ на пролонгированный стресс возникает гиперсекреция КРГ и АКТГ. При длительном воздействии КРГ на рецепторы типа R1 кортикотрофов аденогипофиза развивается их десенситизация, приводящая к снижению секреции АКТГ. В клетках ПВЯ гипоталамуса выявлена колокализация КРГ и вазопрессина. Известно, что синтез вазопрессина в этих клетках усиливается при хронических стрессах. В присутствии КРГ вазопрессин действует с ним однонаправленно, активируя $\nu 1\alpha$ рецепторы на кортикотрофах аденогипофиза. Таким образом, при развитии десенситизации КРГ рецепторов на кортикотрофах, продолжается стимуляция синтеза и секреции АКТГ через активацию вазопрессинового рецептора на этих клетках.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по принципу обратной связи: глюкокортикоиды ингибируют синтез и секрецию КРГ и АКТГ. Глюкокортикоиды вызывают снижение экспрессии мРНК КРГ рецептора кортикотрофов аденогипофиза, что приводит соответственно к снижению стимулирующего действия КРГ на кортикотрофы. Показано, что в гиппокампе имеется большое количество рецепторов к глюкокортикоидам, стимуляция которых приводит к ингибированию синтеза КРГ. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система лимитирует продолжительность действия глюкокортикоидов, пытаясь минимизировать катаболический, антирепродуктивный и иммуносупрессивный эффекты, уравнивая ответные реакции на повторные стрессоры.

Основной гормон, вырабатываемый в пучковой зоне коры надпочечников, кортизол. Андрогены (дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андростендион) синтезируются в сетчатой, минералокортикоиды — альдостерон — в клубочковой зоне коры надпочечников. Это связано с распределением ферментов, необходимых для синтеза данных гормонов, в разных зонах коры надпочечников. Глюкокортикоиды явля-

ются высоколипофильными соединениями и транспортируются в крови в связанном с белками состоянии.

Свободный, несвязанный с белком, кортизол диффундирует через плазматическую мембрану в цитозоль и оказывает воздействие путем многоступенчатого процесса сигнальной трансдукции. Глюкокортикоиды осуществляют свои эффекты через ядерные и неядерные (цитозольные) молекулярные механизмы.

Взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системы на фоне ВИЧ-инфекции. Между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системами существуют комплексные взаимодействия (рисунок).

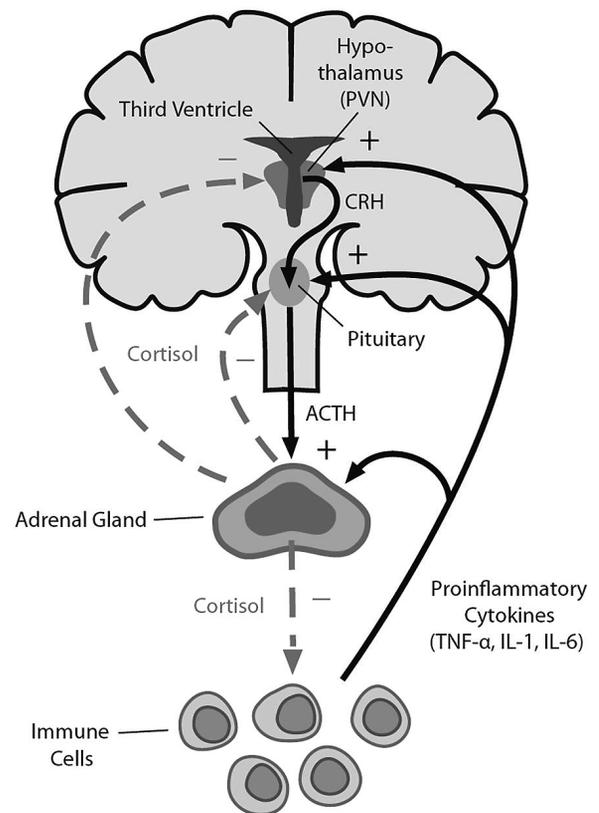


Рисунок. Взаимодействие между иммунной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системами при ВИЧ-инфекции. Провоспалительные цитокины (TNF, IL-1 and IL-6) стимулируют синтез и секрецию глюкокортикоидов, действуя на трех уровнях: гипоталамусе, гипофизе, коре надпочечников.

В свою очередь глюкокортикоиды угнетают активность иммунной системы для дальнейшего синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, также глюкокортикоиды регулируют собственную продукцию по принципу отрицательной обратной связи на уровне КРГ в ПВЯ гипоталамуса и АКТГ (Silverman M.N., 2012) [42].

CRH — КРГ (кортicotропин); ACTH — АКТГ (адренотропный гормон гипофиза); cortisol — кортизол; adrenal gland — надпочечник; immune cells — иммунные клетки.

При активации иммунной системы образуются различные биологически активные вещества, в том числе цитокины, играющие важную роль в обеспечении защиты ор-

ганизма от неблагоприятных факторов внешней среды и участвующие в патогенезе аутоиммунных процессов.

При ВИЧ-инфекции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система активно взаимодействует с иммунной системой. В ответ на вирусную инфекцию активация иммунной системы происходит в несколько этапов. В начале активация происходит по пути развития клеточного иммунного ответа (Th1), включается продукция провоспалительных цитокинов типа IL-1, IL-6, INF- α/β . Эти цитокины высвобождаются из различных клеток на ранних стадиях иммунного ответа. Их синтез происходит в клетках иммунной системы — макрофагах (в ЦНС клетки микроглии), в эндотелиальные клетки сосудов, в фибробластах и нейронах. Другой тип цитокинов, включающий IL-2 и INF- γ , относится к адаптивному иммунитету (Th2), вырабатывается Т-клетками и синтезируется позже. Цитокины как первого, так и второго типа обладают способностью к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в свою очередь эта система регулирует активность иммунных клеток по принципу обратной связи.

Глюкокортикоиды супрессируют дальнейший синтез и секрецию цитокинов, тем самым защищая организм от вредных последствий гиперактивного иммунного ответа, который может приводить к дополнительному аутоиммунному повреждению тканей. Участвуя в формировании адекватной иммунной реакции, глюкокортикоиды вызывают сдвиг от клеточного (Th1, провоспалительного) к гуморальному (Th2, противовоспалительному) типу иммунного ответа. Таким образом, глюкокортикоиды выступают в роли иммуномодулирующих гормонов, которые могут как супрессировать, так и стимулировать разные звенья иммунной системы. Действие цитокинов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему реализуется на всех уровнях: в гипоталамусе, гипофизе и непосредственно в надпочечниках, поскольку на всех уровнях этой системы выявлены рецепторы к цитокинам. Цитокины могут синтезироваться в различных структурах мозга, в передней доле гипофиза, в надпочечниках. Цитокины, которые синтезируются локально, оказывают паракринное действие, приводящее к усилению функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Таким образом, каждый уровень гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы служит точкой взаимодействия иммунных и нейроэндокринных сигналов. Цитокины также оказывают влияние на кортикостерон-связывающий глобулин, 11-бета-гидростероид дегидрогеназу, на состояние глюкокортикоидных рецепторов. Цитокины IL-2 и IL-4 могут вызывать резистентность к глюкокортикоидам путем снижения чувствительности глюкокортикоидных рецепторов к их лиганду. Активирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему оказывают фактор некроза опухолей альфа

(TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) (таблица).

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции происходит как снижение количества CD4-клеток, так и нарушение их функциональной активности в ответ на антиген. Провоспалительный иммунный ответ (Th1) является ключевым в предотвращении прогрессирования ВИЧ-инфекции. Глюкокортикоиды модулируют Th1/Th2 цитокиновый баланс, причем уровень активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов может играть ключевую роль в контроле над вирусным распространением (таблица).

У ВИЧ-инфицированных пациентов выявляется повышение базального уровня АКТГ и кортизола, при этом отмечается сниженный ответ АКТГ и кортизола на стресс, имеется тканевая гиперчувствительность к глюкокортикоидам. Цитокиновый профиль у этих пациентов (снижение уровня IL-2, IL-12, INF- γ и сопровождаемое повышение IL-4) часто встречается в ситуациях, которые характеризуются значительным повышением уровня глюкокортикоидов. Атрофия мышц и /или миопатия, дислипидемия и висцеральное ожирение, ассоциированное с инсулинорезистентностью, часто сопровождают ВИЧ-инфекцию и отражают возможный хронический гиперкортизолизм.

Индукция секреции глюкокортикоидов возможна и через прямое стимулирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вирусными белками: gp120, vrg, tat. При внутрижелудочковом введении gp120 крысам повышается уровень АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови, причем механизм влияния связывают с изменением уровня IL-1 и простагландинов. Введение gp120 крысам повышает как синтез, так и секрецию КРГ в клетках гипоталамуса, а также секрецию вазопрессина, который обладает способностью стимулировать секрецию АКТГ в гипофизе.

Участие ВИЧ-1 в повышении тканевой чувствительности к глюкокортикоидам, в частности, связано с белками Vrg и Tat. Vrg действует как коактиватор глюкокортикоидных рецепторов, усиливая эффекты глюкокортикоидов на фоне репликации вируса. Рекомбинантный vrg может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и регулировать процессы апоптоза.

Таким образом, gp120- и vrg-индуцированная активация глюкокортикоидных рецепторов является повреждающей для ВИЧ-инфицированных, поскольку в результате глюкокортикоидной гиперчувствительности происходит дальнейшее снижение количества CD4-клеток и нарушения их функции, также как и других показателей противовирусного иммунного ответа. С другой стороны глюкокортикоиды вызывают прямой супрессивный эффект на ВИЧ-1 промоутер, что можно отнести к защитному механизму.

гим возможным объяснением гиперкортизолемии является повышение уровня кортизол-связывающего глобулина при прогрессировании заболевания. Высокий уровень кортизола, ассоциированный с низким уровнем АКТГ, может указывать на то, что ВИЧ-инфекция, цитокины (такие, как IL-1 β , IL-6) напрямую стимулируют синтез глюкокортикоидов в надпочечниках. Показаны случаи сопутствующего высокого уровня АКТГ и кортизола, что, возможно, связано со стимулирующим действием цитокинов на секрецию КРГ. Белок оболочки вируса gp120 также индуцирует гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Некоторые пациенты на фоне ВИЧ-инфекции имеют клинические проявления, указывающие на надпочечниковую недостаточность (гипотензию, усталость, пигментацию кожи и слизистых оболочек), и показатели, характеризующие функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы как гиперфункцию: гиперкортизолемию и незначительное повышение уровня АКТГ. У таких пациентов развивается состояние глюкокортикоидной резистентности, при котором на фоне увеличения количества глюкокортикоидных рецепторов чувствительность снижена. Возможно это связано с повышенной цитокиновой активностью и с повышением уровня IL-2 и IL-4. Другое объяснение для глюкокортикоидной резистентности: дисбаланс в экспрессии изоформ глюкокортикоидных рецепторов α/β .

У ВИЧ-инфицированных больных был выявлен как гиперрениновый так и гипорениновый гипоальдостеронизм. Хотя явный минералкортикоидный дефицит и не является обычным, повреждение ответа альдостерона на АКТГ наблюдается у многих ВИЧ-инфицированных пациентов. Гипонатриемия и гиперкалиемия могут быть результатом токсического действия препаратов. В других случаях нарушения электролитов включают интерстициальные почечные заболевания и вторично развивающийся синдром неадекватной секреции вазопрессина.

У ВИЧ-инфицированных пациентов стероидный метаболизм сдвинут в сторону синтеза кортизола, активность ферментов, участвующих в синтезе надпочечниковых андрогенов и 17-дезоксистероидов снижается. Смещение синтеза в сторону повышения уровня кортизола и снижения уровня дегидроэпиандростерона обусловлено снижением активности ферментов.

У женщин на стадии СПИДа в ответ на введение АКТГ выявлено значительное снижение уровня дегидроэпиандростерона — сульфата и повышение уровня кортизола. У них соотношение дегидроэпиандростерон-сульфат/кортизол было значительно ниже, в то же время изменения секреции андрогенов яичников в ответ на введение хорионического гонадотропина не показано.

Концентрация дегидроэпиандростерона положительно коррелирует с количеством CD4-клеток. Выяв-

лена негативная линейная корреляция между количеством CD4-клеток и уровнем кортизола. Снижение соотношения дегидроэпиандростерона-сульфат/кортизол происходит на фоне ухудшения иммунного статуса ВИЧ-инфицированных пациентов. У пациентов со СПИДом сниженный уровень дегидроэпиандростерона-сульфата отображает избыточную продукцию цитокинов Th-2 клетками (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) и супрессию продукции цитокинов (IL-2, INF- α , IL-12), секретируемых Th-1 клетками.

Клинические проявления повреждения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Сопутствующие оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов могут вызвать нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на разных уровнях. Инфекционное повреждение надпочечников или гипофиза может привести к субклинической или явной надпочечниковой недостаточности, которая будет прогрессировать по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. Впервые первичная надпочечниковая недостаточность — Аддисонова болезнь у пациентов со СПИДом была выявлена в 1984 году. Прямое действие инфекции или развитие неопластических процессов в надпочечниках (саркома Капоши, злокачественные лимфомы) нарушает их функцию. Антиадреналовые антитела выявляются у пациентов с ВИЧ-инфекцией при дисфункции вилочковой железы и при неспецифической активации В-клеток.

Ряд лекарственных средств, используемых при ВИЧ-инфекции в качестве антиретровирусных или симптоматических препаратов, оказывает повреждающее действие на надпочечники.

Ритонавир — ингибитор протеазы, который действует как ингибитор цитохрома P450 в клетках печени, способствует повышению уровня других используемых лекарств. Например, совместное использование ритонавира на фоне ингаляционных глюкокортикоидов у пациентов с бронхо-легочными заболеваниями приводит к значительному повышению уровня кортикостероидов, супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развитию синдрома Кушинга. У пациентов, принимающих ритонавир, отмечено развитие вторичной надпочечниковой недостаточности на фоне внутрисуставного введения триамцинолона ацетата.

Кетоконазол в надпочечниках ингибирует стероидогенез, рифампицин и фенитоин усиливают стероидный метаболизм и таким образом способствуют развитию надпочечниковой недостаточности у пациентов со сниженным адреналовым резервом. Мегестрол ацетат, используемый в лечении анорексии и катехисии при СПИДе, проявляет внутреннюю глюкокортикоидную активность с проявлениями синдрома Кушинга, его пролонгированное назначение может индуцировать разви-

тие вторичной надпочечниковой недостаточности при отмене. Мегестрол ацетат связывается с глюкокортикоидными рецепторами и, вероятно, супрессирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

По данным аутопсии изменения в гипофизе и надпочечниках выявлены у 30% обследуемых. Повреждение гипофиза и надпочечников могут вызывать инфекции, опухоли, кровоизлияния, некрозы и фиброзы. Чаще всего при аутопсии обнаруживается цитомегаловирусное (ЦМВ) поражение надпочечников. ЦМВ-адrenalиты характеризуются наличием внутрицитоплазматических и внутриядерных включений в увеличенных надпочечниках. По данным Мауо недостаточность функции надпочечников возникает при разрушении более 80% ткани. Оппортунистические инфекции, вызванные микобактерией туберкулеза, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Histoplasma capsulatum*, также в ряде случаев сопровождались повреждением надпочечников.

Выявление надпочечниковой недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов должно быть активным, и терапия кортикостероидами является жизненно важной. Многие пациенты имеют неспецифические проявления надпочечниковой недостаточности, такие как слабость, снижение массы тела, тошноту и рвоту. Исследование ГН оси должно быть проведено у пациентов, клиника которых включает в себя и такие изменения как гиперпигментацию кожи и слизистых оболочек, гипонатриемия и гиперкалиемию, у пациентов с повышенным риском развития надпочечниковой недостаточности (пациенты с туберкулезом и диссеминированной цитомегаловирусной инфекцией). У таких пациентов проводится определение базального уровня кортизола и АКТГ, а также кортикотропин тест. При выявлении сниженного ответа надпочечников на введение кортикотропина начинается терапия кортикостероидами. Если ответ на введение кортикотропина нормальный, но остается подозрение на вторичную надпочечниковую недостаточность (например, пангипопитуитаризм, лечение глюкокортикоидами или мегестролом ацетатом), тогда для оценки целостности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выполняется тест с введением кортиколиберина или тест инсулин-индуцированной гипогликемии.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенным базальным уровнем кортизола возможен сглаженный ответ на введение кортикотропина, что отражает повреждение адреналового резерва. В таком случае требуется осторожность в назначении кортикостероидов, поскольку постоянная кортикостероидная терапия имеет значительные неблагоприятные последствия особенно у больных с ослабленной иммунной системой. Если терапия проводится препаратами, которые пагубно влияют на функцию надпочечников, целесообразно произвести их замену, например, кетоконазол заменить флуконазолом.

Терапия надпочечниковой недостаточности проводится гидрокортизоном по 15–25 мг в день в два приема с большей дозой в утренние часы. При стрессе дозировка гидрокортизона должна быть увеличена в 2–3 раза; в тяжелых случаях до 300 мг в сутки. Увеличение дозировки требуется при проведении сочетанного лечения фенитоином. При первичной надпочечниковой недостаточности дополнительно назначают минералкортикоиды (флудрокортизол ацетат 0,05–0,2 мг в день).

Активное использование высокоактивной антиретровирусной терапии способствует увеличению продолжительности жизни пациентов, однако при этом не избежать побочных действий препаратов, одним из которых является липодистрофия и инсулинорезистентность. Проявления этого симптомокомплекса (центральное ожирение, перераспределение жировой ткани (с преобладанием висцерального жира), снижение мышечной массы конечностей) напоминают хронический гиперкортицизм при синдроме Кушинга, поэтому термин псевдо-Кушинг часто используется при его описании. Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, часто наблюдаемая у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако, не является причиной развития этого синдрома. Пациенты часто характеризуются нормальным базальным и КРГ-стимулированным АКТГ уровнем, секреция свободного кортизола с мочей в течение 24 часов обычно в пределах нормы.

Заключение. ВИЧ-инфекцию часто сопровождают нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы обычно проявляется в виде гиперкортизолемии, которую связывают с повышением уровня циркулирующих цитокинов. Цитокины индуцируют продукцию глюкокортикоидов напрямую через стимуляцию клеток коры надпочечников или опосредованно через усиление секреции КРГ или АКТГ. Гиперкортизолемию чаще встречается на ранних стадиях развития ВИЧ-инфекции, по мере прогрессирования заболевания при изменении иммунного статуса, возможно развитие состояния напоминающего надпочечниковую недостаточность. Явная же адреналовая недостаточность является обычно результатом оппортунистических инфекций или неопластической инфильтрации надпочечников и гипофиза. Лекарственные препараты, используемые в терапии ВИЧ-инфекции, также могут способствовать развитию адреналовой недостаточности. Выраженная надпочечниковая недостаточность встречается редко, и для оценки резервной способности надпочечников необходимо выполнить диагностические тесты, поскольку на продвинутых стадиях заболевания, когда иммунная система значительно повреждена, необоснованная терапия глюкокортикоидами может быть опасной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой // СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2012. — 752 с.
2. *Леви Д.Э.* ВИЧ и патогенез СПИДа: Монография — 3-е изд., англ. изд. — Изд-во: Научный Мир, 2010. — 736 с.
3. *Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г.* Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 32–37.
4. *Andersen J.L., Planelles V.* The role of Vpr in HIV-1 pathogenesis // *Curr. HIV. Res.* — 2005. — № 3. — P. 43–51.
5. *Barak O., Weidenfeld J., Goshen I., Ben-Hur T., Taylor A.N., Yirmiya R.* Intra-cerebral HIV-1 glycoprotein 120 produces sickness behavior and pituitary-adrenal activation in rats: role of prostaglandins // *Brain Behav. Immunol.* — 2002. — № 16. — P. 720–735.
6. *Baril J.G., Junod P., leblanc R.* HIV-associated lipodystrophy syndrome : A review of clinical aspects.// *Can J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* — 2005. — № 16. — P. 233–243.
7. *Boulware D.R., Hullsiek K.H., Puroon C.E., Rupert A., Baker J.V., et al.* Higher Levels of CRP, D-dimer, IL-6, and Hyaluronic Acid Before Initiation of Antiretroviral Therapy (ART) Are Associated With Increased Risk of AIDS or Death // *J Infect Dis.* — 2011. — № 203. — P. 1637–1646.
8. *Brown T.T., Chu H., Wang Z.* Longitudinal increases in waist circumference are associated with HIV-serostatus, independent of antiretroviral therapy // *AIDS.* — 2007. — № 21. — P. 1731–1738.
9. *Charmandari E., Chrousos G.P., Ichijo T.* The human glucocorticoid receptor (hGR) beta isoform suppresses the transcriptional activity of h GR alpha by interfering with formation of active coactivator complexes // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — № 19. — P. 52–64.
10. *Chen C.C., Parker C.J.* Adrenal androgens and the immune system // *Semin Reprod Med.* — 2004. — № 22. — P. 369–377.
11. *Cheung J., Smith D.F.* Molecular chaperone interactions with steroid receptors: an update // *Mol. Endocrinol.* — 2000. — № 14. — P. 939–946.
12. *Costa A., Nappi R.E., Polatti F., Poma A., Grossman A.B., Nappi G.* Stimulating effect of HIV-1 coat protein gp120 on corticotrophin-releasing hormone and arginine vasopressin in the rat hypothalamus: involvement of nitric oxide // *Exp. Neurol.* — 2000. — № 166. — P. 33–40.
13. *Croxtall J.D., Choudhury Q., Flower R.J.* Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription — independent mechanism // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — № 130. — P. 331–339.
14. *Dillon J.S.* Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* — 2005. — № 4. — P. 377–385.
15. *Dolan S., Wilkie S., Aliabadi N., Sullivan M., Basgoz N., Davis B., Grinspoon S.* Effects of testosterone administration in human immunodeficiency virus-infected women with low weight: a randomized, placebocontrolled study // *Arch Intern Med.* — 2004. — № 164. — P. 897–904.
16. *Dort K., Padia S., Wispetwey B., Moore C.C.* Adrenal suppression due to an interaction between ritonavir and injected triamcinolone: a case report // *AIDS. Res. Ther.* — 2009. — № 6. — P. 10.
17. *Ehrhart-Bornstein M., Haidan A., Alesci S.* Neurotransmitters and neuropeptides in the differential regulation of steroidogenesis in adrenocortical-chromaffin co-cultures.// *Endocrinol. Res.* — 2000. — № 26. — P. 833–842.
18. *Eledrisi M.S., Verghese A.C.* Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations // *Am. J. Med. Sci.* — 2001. — № 321. — P. 137–144.
19. *Fabri M., Stenger S., Shin D.M., Yuk J.M., Liu P.T., Realegeno, S., Lee, H.M., Krutzik, S.R., Schenk, M., Sieling, P.A.* Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages // *Sci Transl Med.* — 2011. — № 3. — P. 102–104.
20. *Foisy M.M., Yakiwchuk E.M., Chiu I., Singh A.E.* Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature // *HIV Med.* — 2008. — № 9. — P. 389–396.
21. *Grinspoon S.* Mechanisms and treatment of androgen deficiency in HIV disease // *Curr Opin Endocrinol Diabet.* — 2000. — № 7. — P. 332–336.
22. *Grinspoon S., Corcoran C., Stanley T., Rabe J., Wilkie S.* Mechanisms of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected women with wasting syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — № 86. — P. 4120–4126.
23. *Grinspoon S., Carr A.* Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults // *N Engl J Med.* — 2005. — № 352. — P. 48–62.
24. *Guihot A., Bourgarit A., Carcelain G., Autran B.* Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus // *Trends Immunol.* — 2011. — № 32. — P. 131–137.
25. *Hauger R.L., Dautzenberg F.M.* Regulation of the stress response by corticotrophin-releasing factor receptors // In: P.M.Conn, M.E.Freeman, *Neuroendocrinology in physiology and medicine.* Humana Press. Inc., Totowa, NJ. — 2000. — P. 261–286.

26. *Kibiriqe D., Ssekitoleko R.* Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: a current review // *Int. J. STD AIDS.* — 2013. — № 24. — P. 603–611.
27. *Kino T., Kopp J.B., Chrousos G.P.* Glucocorticoids suppress human immunodeficiency virus type-1 long terminal repeat activity in a cell type-specific, glucocorticoid receptor-mediated fashion : direct protective effects at variance with clinical phenomenology // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2000. — № 75. — P. 283–290.
28. *Kino T., Chrousos G.P.* Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndroms // *J. Endocrinol.* — 2001. — № 169. — P. 437–445.
29. *Lo J., Grinspoon S.K.* Adrenal function in HIV infection // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* — 2010. — № 17. — P. 205–209.
30. *Loria R.M.* Beta-androstenes and resistance to viral and bacterial infections // *Neuroimmunomodulation.* — 2009. — № 16. — P. 88–95.
31. *Mastorakos G., Karoutsou E.I., Mizamtsidi M.* Corticotropin releasing hormone and the immune/inflammatory response // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — № 155. — suppl. 1. — P.77–84.
32. *Mayo J., Collazoa J., Martinez E., Ibarra S.* Adrenal function in the Human Immunodeficiency virus infection-infected patient // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — № 162. — P. 1095–1098.
33. *Mirani M., Elenkov I., Volpi S., Hiroi N., Chrousos GP, Kino T.* HIV-1 protein Vpr suppresses IL-2 production from human monocytes by enhancing glucocorticoid action: potential implications of Vpr coactivator activity for the innate and cellular immunity deficits observed in HIV-1 infection // *J. Immunol.* — 2002. — № 169. — P. 6361–6368.
34. *Odeniyi A., Fasanmade O.A., Ajala M.O., Ohwovoride A.E.* CD4 count as a predictor of adrenal insufficiency in persons with human immunodeficiency virus infection: How useful? // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* — 2013. — № 17. — P. 1012–1017.
35. *Paddon-Jones D., Sheffield-Moore M., Creson D.L., Sanford A.P., Wolf S.E., Wolfe R.R., Ferrando A.A.* Hypercortisolemia alters muscle protein anabolism following ingestion of essential amino acids // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2003. — № 284. — P. E946–E953.
36. *Padgett D.A., Loria R.M., Sheridan J.F.* Steroid hormone regulation of antiviral immunity // *Ann NY Acad Sci.* — 2000. — № 917. — P. 935–943.
37. *Rabkin J.G., Ferrando S.J., Wagner G.J., Rabkin R.* DHEA treatment for HIV patients: effects on mood, androgenic and anabolic parameters // *Psychoneuroendocrinology.* — 2000. — № 25. — P. 53–68.
38. *Rainey W.E., Carr B.R., Sasano H., Suzuki T., Mason J.I.* Dissecting human adrenal androgen production // *Trends Endocrinol Metab.* — 2002. — № 13. — P. 234–239.
39. *Sawaya B.E., Khalili K., Gordon J., Taube R., Amini S.* Cooperative interaction between HIV-1 regulatory proteins Tat and Vpr modulates transcription of the viral genome // *J. Biol. Chem.* — 2000. — № 275. — P. 35209–35214.
40. *Shashidhar P.K., Shashikala G.V.* Low dose adrenocorticotrophic hormone test and adrenal insufficiency in critically ill acquired immunodeficiency syndrome patients // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — № 16. — P. 389–394.
41. *Shrivastav S., Kino T., Cunningham T.* Human immunodeficiency virus (HIV-1) viral protein R suppress transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor α and inhibits adipocyte differentiation: implications for HIV-associated lipodystrophy // *Mol. Endocrinol.* — 2008. — № 2. — P. 234–247.
42. *Silverman M.N., Pearce B.D., Biron C.A., Miller A.H.* Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection // *Viral Immunol.* — 2005. — № 18. — P. 41–78.
43. *Silverman M.N., Sternberg E.M.* Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2012. — № 1261. — P. 55–63.
44. *Turk G., Gherardi M.M., Laufer N., Saracco M., Luzzi R., Cox J.H., Cahn P., Salomon H.* Magnitude, breadth, and functional profile of T-cell responses during human immunodeficiency virus primary infection with B and BF viral variants // *J. Virol.* — 2008. — № 82. — P. 2853–2866.
45. *Xiang L., Marshall G.D.* Immunomodulatory effects of in vitro stress hormones on FoxP3, Th1/Th2 cytokine and costimulatory molecule mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells // *Neuroimmunomodulation.* — 2011. — № 18. — P. 1–10.
46. *Zapanti E., Terzidis K., Chrousos G.* Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease // *Hormones.* — 2008. — № 7 (3). — P. 205–216.

Статья поступила: 11.02.2014 г.

Коллектив авторов:

Сурженко Дария Михайловна — врач-эндокринолог Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; с.н.с. Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44, (812) 552-32-27, e-mail: makinad@mail.ru
Кузик Валерий Владимирович — в.н.с. Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44, (812) 552-32-27, e-mail: office@iephb.ru