

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Болтенкова П.С., Рунова Г.Е., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Во всем мире активно изучается влияние вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и антиретровирусной терапии на кальцево-фосфорный обмен и минеральную плотность костной ткани. Пациенты с ВИЧ являются группой риска для снижения минеральной плотности костной ткани, поскольку данные нарушения у них встречаются чаще по сравнению со здоровыми людьми. Представлен обзор литературы, посвященный данной теме. В каждой из частей обзора рассматривается влияние ВИЧ или антиретровирусной терапии на костную ткань и остеокластогенез на разных уровнях: воздействие на молекулярном, клеточном, тканевом, гормональном уровнях, а также на уровне влияния различных внеклеточных белков. Благодаря современной диагностике и лечению выживаемость больных с ВИЧ-инфекцией значительно увеличилось, что привело к возникновению проблемы: развитию у таких пациентов заболеваний, не только связанных с нарушением иммунитета, но и появляющихся с возрастом. Говоря о нарушениях баланса остеогенеза и костной резорбции при ВИЧ-инфекции, следует учитывать многофакторность развития данных состояний для дальнейшего прогнозирования развития вторичных заболеваний, корректировки ведения пациента с учетом гормональных и возрастных изменений, распределения ресурсов, обучения врачей смежных специальностей вопросам диагностики и лечения. В обзоре используются данные рецензируемых медицинских изданий и актуальных интернет-ресурсов, включая PubMed.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; минеральный обмен; остеокластогенез; антиретровирусная терапия.

Для цитирования: Болтенкова П.С., Рунова Г.Е., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние вируса иммунодефицита человека на костную ткань. *Клиническая медицина*. 2022;100(2–3):85–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-85-90>

Для корреспонденции: Рунова Гюзель Евгеньевна — e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Boltenkova P.S., Runova G.E., Morgunova T.B., Fadeev V.V.

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFLUENCE BONY TISSUE

First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

The impact of human immunodeficiency virus (HIV) and antiretroviral therapy upon mineral metabolism and bone mineral density is being studied worldwide. Patients with HIV are a risk group for reduced bone mineral density as these diseases are more common in them than in healthy people. The report presents a review of the literature on the topic. The review consists of several parts, and each of them deals with the effect of HIV and antiretroviral therapy on bony tissue and osteoclastogenesis at different levels: molecular, cellular, tissue, hormonal and various extracellular protein levels. Due to modern diagnostics and treatment, the survival rate of patients with HIV infection has increased significantly. It has led to the problem of developing not only dysimmunity but also age-related diseases. When discussing the problem of bone formation and bone resorption in HIV, the multifactorial nature of these conditions must be considered to further prediction of secondary diseases development to adjust patient's management for hormonal and age-related changes, resource allocation, and educating health professionals in diagnosis and treatment. The review relies on the data from peer-reviewed medical journals, using a bibliographic search method and relevant internet resources, including PubMed.

Key words: HIV; mineral metabolism; osteoclastogenesis; antiretroviral therapy.

For citation: Boltenkova P.S., Runova G.E., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Human immunodeficiency virus influence bone tissue. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2–3):85–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-85-90>

For correspondence: Runova Guzel E. — e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Received 06.01.2022

По данным ВОЗ, в конце 2019 г. зарегистрировано 38 млн людей с ВИЧ-инфекцией, в России на 2020 г. насчитывалось около 1,5 млн человек. С 1981 г., с момента обнаружения вируса, человечество накапливает знания о влиянии вируса на человеческий организм, патогенезе заболевания, методах лечения.

Синдром приобретенного иммунодефицита человека поражает все органы и системы и является актуальной

проблемой для всех врачебных специальностей. Поскольку благодаря современному лечению существенно увеличилась продолжительность жизни пациентов с ВИЧ, становится актуальным лечение заболеваний, развивающихся после 45–50 лет, в том числе нарушения минеральной плотности костной ткани. Особенности кальцево-фосфорного обмена у пациентов с ВИЧ начали заниматься с конца 80-х гг. прошлого века. Нарушение обмена про-

исходит из-за непосредственного влияния вируса на организм, антиретровирусной терапии (АРТ), а также естественных изменений минерального обмена, связанных со старением человека. В настоящем обзоре мы постарались рассмотреть данную проблему с разных сторон.

Взаимодействие gp120 и RANKL

Костное ремоделирование — непрерывный процесс, направленный на поддержание микроархитектоники костной ткани, сохранение ее прочности, а также поддержание гомеостаза кальция. За состояние костной ткани отвечают два основных пула клеток: остеокласты, происходящие из мононуклеарных предшественников в гемопоэтических тканях, и остеобласты, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток.

Остеокласты под действием определенных стимулирующих факторов усиливают резорбцию костной ткани, остеобласты, напротив, способствуют возникновению новых костных балок. В активации остеокластогенеза участвуют такие факторы, как рецептор активатора ядерного фактора каппа-β (receptor activator of NF-κB — RANK), его лиганд (RANKL) и остеопротегерин [1]. Под влиянием провоспалительных цитокинов, а также Т-клеток, стромальных клеток кости и остеобластов происходит продукция RANKL, лиганда, принадлежащего к суперсемейству ФНО. Это единственный лиганд, способный связываться с RANK. Их взаимодействие приводит к тримеризации рецептора, который активирует сигнальные пути, что способствует остеокластогенезу из клеток-предшественников, а также активации зрелых остеокластов [2].

Вирус иммунодефицита человека имеет суперкапсидную двухслойную липидную оболочку, пронизанную шипами из гликопротеинового комплекса, в состав которого входят гликопротеин gp120 и три молекулы трансмембранного гликопротеина gp41, причем gp120 располагается на поверхности вириона, так как служит для прикрепления к рецептору CD4 и корецепторам или помощникам на поверхности инфицируемой клетки [3]. Вирус имеет сродство к рецепторам макрофагов или рецепторам Т-клеток [4]. R. Planès и соавт. [5] предположили, что gp120, связываясь с Т-клетками через CD4-рецепторы, усиливает продукцию ими RANKL, что активирует остеокластогенез. Параллельно с активацией синтеза RANKL gp120 усиливает секрецию моноцитами провоспалительного цитокина ФНО-α через активацию PI3K киназного пути.

Влияние ФНО-α на повышение резорбции костной ткани

Как указывалось выше, gp120 способствует повышению продукции ФНО-α. Данный провоспалительный цитокин синтезируется в основном моноцитами и макрофагами и в присутствии небольшого количества RANKL способствует дифференцировке предшественников остеокластов в зрелые клетки через воздействие на клетки-предшественники остеокластов в присутствии M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), а также через по-

вышение экспрессии на них RANK [6–8]. Помимо этого, ФНО-α стимулирует костную резорбцию, воздействуя на остеобласты. Активируясь, они секретируют белок WNT5A, который способствует остеокластогенезу [9].

ВИЧ и микроокружение

Некоторые исследования показали, что ВИЧ способен инфицировать стромальные клетки [10]. В других исследованиях выявлено, что поражение клеток-предшественников происходит нечасто, однако есть возможность заразить человеческие фибробласты и остеогенные клетки *in vitro* или, что редко, возможно найти РНК ВИЧ в прогениторных клетках [11, 12]. Можно сделать вывод, что латентно персистирующая инфекция способна привести к поражению микроокружения костного мозга, что в результате отражается на эритроцитарном ростке гемопоэза, приводя к часто выявляемому осложнению — анемии.

Согласно исследованию С. Kühne и соавт. [13], прямого воздействия ВИЧ на преостеобластические клетки стромы не выявлено. Однако есть данные, свидетельствующие об обнаружении ВИЧ в прогениторных клетках и о возможности их заражения с дальнейшей стимуляцией к дифференцировке *in vitro* [14–16]. С учетом этих сведений можно предположить, что нет убедительных данных о полном отсутствии поражения преостеобластов вирусом, а, следовательно, это может быть одним из звеньев патогенеза нарушения прочности костей у данных пациентов. Помимо этого, С. Beaupere и соавт. [17] продемонстрировали, что белки ВИЧ Tat (trans-activator of transcription) и Nef (negative-regulating factor), секретируемые инфицированными Т-лимфоцитами, приводят к снижению способности мезенхимальных стволовых клеток к дифференцировке в остеобласты за счет снижения количества синтезируемых RUNX2 (Runt-related transcription factor 2), а также их способности усиливать при апоптозе клеток окислительный стресс, сам по себе являющийся повреждающим фактором. Также отмечалась способность Tat активировать RANK.

Остеокальцин

Остеокальцин — протеин, синтезируемый остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами и способствующий формированию костных балок путем связывания кальция с гидроксиапатитом. Остеокальцин является маркером костеобразования. В небольшом исследовании костного ремоделирования у 6 из 22 обследованных пациентов с ВИЧ отмечалось значительное снижение концентрации остеокальцина, а также прослеживалась зависимость между уровнем данного протеина и степенью тяжести заболевания: чем ниже был уровень остеокальцина, тем тяжелее протекали нарушения прочности костей. Была также отмечена положительная корреляция между сывороточным уровнем остеокальцина и количеством Т-лимфоцитов CD4+. Количество Т-лимфоцитов CD4+ было ассоциировано с сывороточными значениями альбумина и трансферрина, и также продемонстрирована связь со степенью тяжести нарушения плотности костной ткани [18].

Снижение уровня витамина D

Витамин D относится к группе жирорастворимых секостероидов, чьей ролью в организме является усиление реабсорбции кальция, магния и фосфора в кишечнике.

В исследовании С. J. Naug и соавт. [19] продемонстрировано значительное снижение уровня кальцитриола в крови ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом у 29 из них отмечались низкие значения, а у 18 — полное отсутствие. Эти данные можно объяснить невыраженным гипопаратиреозом, наблюдаемым у ВИЧ-инфицированных пациентов, почечной недостаточностью, что приводит к недостаточному гидроксилированию метаболитов D3, мальабсорбцией, сниженным питанием. Помимо этого, есть сведения о влиянии кальцитриола на ФНО- α : исследователи отмечают, что кальцитриол способен ингибировать синтез ФНО- α , который, как отмечалось ранее, способствует остеокластогенезу и снижению минеральной плотности костной ткани [20].

Паратиреоидный гормон и гипокальциемия

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — один из основных гормонов, регулирующих фосфорно-кальцевый обмен в организме. Стимулом для его секреции является снижение концентрации сывороточного кальция. ПТГ воздействует на остеобласты, стимулируя их синтезировать RANKL и ингибируя образование остеопротегерина, что приводит к активации остеокластогенеза. При резорбции кости кальций попадает в кровь и его сывороточная концентрация восстанавливается. Помимо этого, ПТГ ингибирует реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах почек [21]. В исследовании R. Cherqaoui и соавт. [22] показано, что при маркировании паратирицитов моноклональными антителами Leu3a, связывающимися с CD4⁺ рецепторами, происходит окрашивание клеток, из чего можно сделать вывод, что паратирициты, так же как и Т-лимфоциты, экспрессируют CD4⁺ рецепторы, которые являются «входными воротами» для ВИЧ. Имеющиеся данные указывают на возможность либо функционального торможения, либо непосредственного инфицирования ВИЧ паратирицитов.

Причиной гипопаратиреоза может быть не только непосредственное поражение клеток вирусом, но и присоединение таких частых оппортунистических инфекций, как цитомегаловирус или *Pneumocystis carinii* [23]. В нескольких работах продемонстрировано снижение уровня паратиреоидного гормона в крови ВИЧ-инфицированных пациентов [24–26]. Помимо этого, у данных больных отмечается гипокальциемия в сочетании с гипоальбуминемией. Причина данного состояния может быть как в гипопаратиреозе, развившемся из-за ВИЧ (при отсутствии сведений об аутоиммунном или ином поражении железы), так и в сниженном питании и мальабсорбции, которые часто сопровождают СПИД.

Гипотиреоз и гипогонадизм

На настоящий момент накоплено большое количество данных о влиянии ВИЧ на состояние щитовидной железы

и гонад, и можно отметить множество свидетельств о гипотиреозе и гипогонадизме. Так, в упоминавшемся выше исследовании R. Cherqaoui и соавт. [22] показано развитие гипотиреоза и интерстициального фиброза щитовидной железы у 5 из 12 пациентов. Интерстициальный фиброз исследователи связывают с повышением уровня трансформирующего ростового фактора- β (ТРФ- β , transforming growth factor beta, TGF- β) у пациентов с ВИЧ. ТРФ- β оказывает стимулирующее действие на фибробласты, тем самым увеличивая количество соединительной ткани и приводя к гипотиреозу [27, 28]. Гипотиреоз может негативно сказываться на костной структуре, поскольку, несмотря на снижение резорбции костной ткани остеокластами, он также уменьшает активность остеобластов, приводя к замедлению ремоделирования [29, 30].

У ВИЧ-инфицированных мужчин часто отмечается дисфункция гонад: снижение выработки тестостерона наблюдается в 70% случаев [31]. Как известно, тестостерон влияет на костную массу человека через активацию остеобластов, что способствует увеличению плотности костной ткани [32].

У ВИЧ-инфицированных мужчин часто отмечается дисфункция гонад: снижение выработки тестостерона наблюдается в 70% случаев [31]. Как известно, тестостерон влияет на костную массу человека через активацию остеобластов, что способствует увеличению плотности костной ткани [32].

В работе U. Sinha и соавт. [33] продемонстрированы сведения о дисфункции яичников и аменорее у 25% женщин с ВИЧ. Следует отметить, что эстрогены ингибируют апоптоз остеобластов и увеличивают продолжительность их жизни, тем самым увеличивая функциональную емкость каждого остеобласта. Также эстрогены обладают способностью ингибировать резорбцию костной ткани через непосредственное влияние на остеокласты, а также через остециты и остеобласты [34].

Кахексия, ассоциированная с ВИЧ

Согласно исследованию J. Siddiqui и соавт. [35], кахексия у пациентов со СПИД (или wasting syndrome) встречается в 8,3% случаев. Причины данного состояния еще не до конца изучены. Gary Reiter в своей работе предположил, что причинами развития данного синдрома могут быть вторичная мальабсорбция, дефицит андрогенов, приводящий к снижению анаболических процессов в организме, увеличение расхода энергии во время отдыха (resting energy expenditure) вследствие дисрегуляции метаболизма, что связано с увеличением продукции ФНО- α , ИЛ-1, -2 и -6 [36]. Хроническая диарея также может способствовать как потере многих питательных веществ, так и уменьшению количества потребляемой пациентом пищи для предотвращения развития частых проблем со стулом.

Антиретровирусная терапия

В качестве антиретровирусной терапии в настоящее время используются следующие препараты: ненуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транс-

криптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы фузии, ингибиторы рецепторов CCR5.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Механизм действия НИОТ: происходит встраивание препарата в качестве альтернативного субстрата в цепь ДНК, что индуцирует ее распад [37]. В своем исследовании Conesa-Buendía и соавт. продемонстрировали, что тенофовир, являющийся аналогом аденозинмонофосфата, снижает внеклеточную концентрацию аденозина, который в норме, помимо других функций, подавляет дифференцировку и функцию остеокластов, а также стимулирует остеобразование. Таким образом, в отсутствие ингибирующего действия аденозина большое количество активированных остеокластов приводит к снижению костной плотности у пациентов с ВИЧ [38]. В исследовании Н. Haskelberg и соавт. [39] также показано, что тенофовир приводит к снижению плотности костной ткани, предположительно влияя на экспрессию генов остеокластов и остеобластов. В своей работе George Pan и соавт. продемонстрировали, что зидовудин стимулирует остеокластогенез, повышая экспрессию промотора TRAP (тарtrat-устойчивой кислой фосфатазы) и усиливая функцию транскрипционного фактора NF-κB. Помимо этого, исследователи отмечают, что данный препарат может индуцировать повреждение митохондриальной ДНК и усиливать окислительный стресс в клетках костной ткани, тем самым приводя к разрушению кости [40, 41]. В исследовании J. Luseu и соавт. [42] продемонстрирована тенофовир-ассоциированная тубулопатия вплоть до развития синдрома Фанкони, при котором наблюдается гиперфосфатурия, что приводит к уменьшению плотности костной ткани.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Механизм действия препаратов данной группы несколько схож с НИОТ. Действие направлено на обратную транскриптазу ВИЧ: препараты напрямую и неконкурентно связываются с обратной транскриптазой вблизи участка связывания субстрата (нуклеозидов). В результате чего субстратсвязывающий участок обратной транскриптазы перекрывается, что замедляет процесс полимеризации ферментов [37]. В исследовании E.T. Overton и соавт. [43] показано, что эфавиренз косвенно влияет на снижение минеральной плотности костной ткани. Данный препарат индуцирует ферменты цитохрома P450, что приводит к ускоренному катаболизму 25(OH) D и 1,25(OH)₂D₃, что, по мнению авторов работы, способствует снижению плотности костной ткани.

Ингибиторы протеазы

Препараты данной группы нарушают процесс протеолитического расщепления вирусной макромолекулы, что приводит к образованию неинфекционных вирусных частиц [37]. В работе С.А. Moran и соавт. [44] продемонстрировано влияние ингибиторов протеазы на снижение прочности костной ткани у пациентов с ВИЧ. Исследо-

ватели отмечают, что у большого количества пациентов, принимающих препараты данной группы, развивается данное нарушение, которое потенциально связано со способностью ингибиторов протеазы повышать активность остеокластов через усиление дифференцировки мононуклеарных клеток периферической крови в остеокласты, повышая регуляцию факторов роста и подавляя транскрипты антагонистов *in vitro*. В другом исследовании S.J. Hernandez-Vallejo и соавт. [45] показана способность ингибиторов протеазы (в работе использовали лопинавир, атазанавир и ритонавир) угнетать пролиферативную активность мезенхимальных стволовых клеток, что приводит к уменьшению количества остеобластов. Также исследователи показали, что ингибиторы протеазы способствуют более раннему началу старения мезенхимальных клеток. В исследовании M. Cozzolino и соавт. [46] продемонстрировано, что ингибиторы протеазы (в данном исследовании — ритонавир) также ингибируют 1α-гидроксилазу, что приводит к нарушению синтеза 1,25(OH)₂D₃, в результате чего, по мнению авторов работы, происходит снижение плотности костной ткани.

Ингибиторы интегразы

Препараты данной группы препятствуют встраиванию провирусной ДНК в геном клетки-хозяина для репликации [37]. Согласно исследованию J. Soldado-Folgado и соавт. [47], отмечается снижение минеральной плотности костной ткани и костной микроархитектоники, однако отмечалось увеличение индекса прочности костной ткани, измеренной методом микроиндентирования, у пациентов после лечения тройной терапией — долутегравиrom, абакавиrom и ламивудином — в течение 48 нед.

Ингибиторы фузии

Препарат данной группы взаимодействует с областью гликопротеина gp41, что приводит к блокаде вирусной частицы с внешней клеточной мембраной и препятствует проникновению вируса в клетку [37]. В исследовании L.M. Mundy и соавт. [48] показано, что статистически у энфувирида нулевой или неопределенный риск развития патологических переломов.

Антагонисты рецептора CCR5

Препараты данной группы препятствуют проникновению вируса в клетку, блокируя рецепторы CCR5 [37]. В исследовании В.О. Taiwo и соавт. [49] продемонстрировано сравнение влияния маравирока (препарата из группы антагонистов рецептора CCR5) и тенофовира на минеральную плотность костной ткани. Согласно данным, маравирик в меньшей степени по сравнению с тенофовиrom, но все же снижает минеральную плотность костной ткани. Механизмы влияния данного препарата на костную ткань пока остаются невыясненными.

Согласно рекомендациям Европейского клинического общества по борьбе со СПИД (EACS), считается, что наибольшее снижение минеральной плотности костной ткани наблюдается при применении тенофовира и некоторых ингибиторов протеаз. При этом замена тенофо-

вира на другой препарат из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или на тенофовир алафенамид (TAF) при прогрессирующей потере костной массы, риске перелома по шкале FRAX > 10% приводит к увеличению минеральной плотности костей [50].

Заключение

Непосредственное влияние ВИЧ на состояние костей невелико: вирус лишь способен персистировать в прогениторных клетках костной ткани и снижать способность мезенхимальных стволовых клеток дифференцироваться в остеобласты. Однако данная инфекция вызывает множество системных изменений в организме, так или иначе приводящих к снижению минеральной плотности костной ткани. Вирус способствует выделению провоспалительных цитокинов, как, например, ФНО- α , который синергичен RANKL и запускает каскад процессов, активизирующих остеокласты. Gp120 вируса активизирует синтез RANKL и усиление секреции моноцитами ФНО- α , что приводит к подавлению активности остеобластов и повышению активности остеокластов. Также можно предположить, что хроническое воспаление и продолжительный оксидативный стресс могут способствовать истощению мезенхимальных клеток и приводить к нарушению минеральной плотности костной ткани у пациентов с ВИЧ. За счет взаимодействия с CD4-рецепторами различных клеток может происходить угнетение функции различных органов с развитием таких состояний, как гипопаратиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм и кахексия, которые обуславливают снижение прочности костей.

Уровень остеокальцина, альбумина, трансферрина коррелирует со степенью тяжести снижения минеральной плотности костной ткани и отражает катаболические процессы, которые происходят в организме пациентов с ВИЧ, в том числе влияющие на прочность костной ткани. Поддержание нормального уровня витамина D и его метаболитов также необходимо для сохранения плотности костной ткани. Снижение аппетита, недостаточная энергетическая ценность пищи, хроническая диарея — все эти факторы приводят к нарушению поступления кальция и недостаточной минерализации костной ткани.

Не только сам инфекционный процесс, но и его терапия негативно сказываются на состоянии костной ткани: у препаратов любой из групп АРТ наблюдается в той или иной степени выраженное действие, приводящее к снижению плотности костных тканей.

Существует множество взаимосвязанных точек воздействия вируса на состояние костных структур в организме. Несмотря на отсутствие развития эндокринологических заболеваний под воздействием вируса, функциональные изменения внутренних органов и другие процессы, описанные выше, способны потенцировать друг друга, приводя к значительным нарушениям состояния костной ткани пациентов. Тем выше вероятность встретить измененные результаты анализов у пациента с ВИЧ. Следует быть готовым к появлению подобных осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и проводить превентивную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nils Venhoff, Ulrich Andreas Walker. Pathogenesis of bone disorders in HIV infection. *International journal of clinical rheumatology*. 2009;4(2):147–159. URL: <https://www.openaccessjournals.com/articles/pathogenesis-of-bone-disorders-in-hiv-infection.pdf>
2. Park J.H., Lee N.K., Lee S.Y. Current Understanding of RANK Signaling in Osteoclast Differentiation and Maturation. *Mol. Cells*. 2017;40(10):706–713. DOI: 10.14348/molcells.2017.0225
3. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’: Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ *Transfusion medicine and hemotherapy*. 2016;43(3):203–22. DOI: 10.1159/000445852
4. Fakrudin J.M., Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J. Biol. Chem.* 2003;278(48):48251–8. DOI: 10.1074/jbc.m304676200
5. Planès R., Serrero M., Leghmari K., BenMohamed L., Bahraoui E. HIV-1 Envelope glycoproteins induce the production of TNF- α and IL-10 in Human monocytes by activating calcium pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):17215. DOI: 10.1038/s41598-018-35478-1
6. Lam J., Takeshita S., Barker J.E., Kanagawa O., Ross F.P., Teitelbaum S.L. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest.* 2000;106(12):1481–8. DOI: 10.1172/jci11176
7. Azuma Y., Kaji K., Katogi R., Takeshita S., Kudo A. Tumor necrosis factor- α induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J. Biol. Chem.* 2000;275(7):4858–64. DOI: 10.1074/jbc.275.7.4858
8. Zhao B. TNF and bone remodeling. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017;15(3):126–134. DOI: 10.1007/s11914-017-0358-z
9. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. DOI: 10.3390/cells9092073
10. Wickramasinghe S.N., Beatty C., Shiels S., Tomlinson D.R., Harris J.R. Ultrastructure of the bone marrow in HIV infection: evidence of dyshaemopoiesis and stromal cell damage. *Clinical and laboratory hematology*. 1992;14(3):213–29. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00368.x
11. Mellert W., Kleinschmidt A., Schmidt J., Festl H., Emler S., Roth W.K., Erle V. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS*. 1990;4(6):527–35. DOI: 10.1097/00002030-199006000-00006
12. Nacher M., Serrano S., González A., Hernández A., Mariñoso M.L., Vilella R., Hinarejos P., Diez A., Aubia J. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS*. 2001;15(17):2239–43. DOI: 10.1097/00002030-200111230-00004
13. Kühne C.A., Heufelder A.E., Hofbauer L.C. Bone and mineral metabolism in human immunodeficiency virus infection. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16(1):2–9. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.1.2
14. Weichold F.F., Zella D., Barabitskaja O., Maciejewski J.P., Dunn D.E., Sloand E.M., Young N.S. Neither human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) nor HIV-2 infects most-primitive human hematopoietic stem cells as assessed in long-term bone marrow cultures. *Blood*. 1998;91(3):907–15. DOI: 10.1182/blood.V91.3.907
15. Chelucci C., Hassan H.J., Locardi C., Bulgarini D., Pelosi E., Mariani G., Testa U., Federico M., Valtieri M., Peschle C. In vitro human immunodeficiency virus-1 infection of purified hematopoietic progenitors in single-cell culture. *Blood*. 1995;85(5):1181–7. DOI: 10.1182/blood.V85.5.1181.bloodjournal8551181
16. Kitano K., Abboud C.N., Ryan D.H., Quan S.G., Baldwin G.C., Golde D.W. Macrophage-active colony-stimulating factors enhance human immunodeficiency virus type 1 infection in bone marrow stem cells. *Blood*. 1991;77(8):1699–705. DOI: 10.1182/blood.V77.8.1699.1699
17. Beaupere C., Garcia M., Larghero J., Fève B., Capeau J., Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell*. 2015;14(4):534–46. DOI: 10.1111/acer.12308

18. Serrano S., Mariñoso M.L., Soriano J.C., Rubiés-Prat J., Aubia J., Coll J., Bosch J., Del Rio L., Vila J., Goday A., Nacher, M. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone*. 1995;16(2):185–91. DOI: 10.1016/8756-3282(94)00028-x
19. Haug C.J., Aukrust P., Haug E., Mørkrid L., Müller F., Frøland S.S. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(11):3832–8. DOI: 10.1210/jcem.83.11.5270
20. Díaz L., Noyola-Martínez N., Barrera D., Hernández G., Avila E., Halhali A., Larrea F. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J. Reprod. Immunol.* 2009 Jul;81(1):17–24 DOI: 10.1016/j.jri.2009.02.005.
21. Gardner D.G., Shoback D. (Eds.) *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 10e. McGraw Hill, 2017:244. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178§ionid=166246461>
22. Cherqaoui R., Shakir K.M., Shokrani B., Madduri S., Farhat F., Mody V. Histopathological changes of the thyroid and parathyroid glands in HIV-infected patients. *Journal of endocrinology and thyroid research*. 2014;2014:364146. DOI: 10.1155/2014/364146
23. Wallace J.M., Hannah J.B. Pulmonary disease at autopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *West Journal of Medicine*. 1988;149(2):167–71. PMID: 3266812; PMCID: PMC1026365. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1026365/pdf/westjmed00132-0037.pdf>
24. Kuehn E.W., Anders H.J., Bogner J.R., Obermaier J., Goebel F.D., Schlöndorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J. Intern. Med.* 1999;245(1):69–73 DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00407.x
25. Sandhu S., Desai A., Batra M., Girdhar R., Chatterjee K., Kemp E.H., Makdissi A., Chaudhuri A. Severe symptomatic hypocalcemia from HIV related hypoparathyroidism. *Case reports of endocrinology*. 2018;2018:8270936. DOI: 10.1155/2018/8270936
26. Perazella M.A., Brown E. Electrolyte and acid-base disorders associated with AIDS: an etiologic review. *J. Gen. Intern. Med.* 1994;9(4):232–6. DOI: 10.1007/bf02600132
27. Amarnath S., Dong L., Li J., Wu Y., Chen W. Endogenous TGF-beta activation by reactive oxygen species is key to Foxp3 induction in TCR-stimulated and HIV-1-infected human CD4+CD25-T cells. *Retrovirology*. 2007;4:57. DOI: 10.1186/1742-4690-4-57
28. Contempre B., Le Moine O., Dumont J.E., Deneff J.F., Many M.C. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996;124(1–2):7–15. DOI: 10.1016/S0303-7207(96)03921-4
29. Delitala A.P., Scuteri A., Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *J. Clin. med.* 2020;9(4):1034. DOI: 10.3390/jcm9041034
30. Ночевная Л.Б., Павленко О.А., Килина О.Ю., Столярова В.А. Состояние костной ткани у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2011;26(4–2):189–193. [Nochevnaja L.B., Pavlenko O.A., Kilina O.Ju., Stoljarova V.A.: The state of bone tissue in patients with new onset hypothyroidism, *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny*. 2011;26(4–2):189–193. (In Russian)]
31. Wong N., Levy M., Stephenson I.: Hypogonadism in the HIV-infected man. *Current treatment options in infectious diseases*. 2017;9(1):104–116. DOI: 10.1007/s40506-017-0110-3
32. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health. *International journal of endocrinology*. 2017;2017:4602129. DOI: 10.1155/2017/4602129
33. Sinha U., Sengupta N., Mukhopadhyay P., Roy K.S. Human immunodeficiency virus endocrinopathy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(4):251–60. DOI: 10.4103/2230-8210.85574
34. Almeida M., Laurent M.R., Dubois V., Claessens F., O'Brien C.A., Bouillon R., Vanderschueren D., Manolagas S.C. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2017;97(1):135–187. DOI: 10.1152/physrev.00033.2015
35. Siddiqui J., Phillips A.L., Freedland E.S., Sklar A.R., Darkow T., Harley C.R. Prevalence and cost of HIV-associated weight loss in a managed care population. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009;25(5):1307–17. DOI: 10.1185/03007990902902119
36. Reiter G.S. The HIV wasting syndrome. *AIDS clinical care*. 1996;8(11):89–91,93,96. PMID: 11363990.
37. Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, ed. VICH 2014/2015 [HIV 2014/2015]. Hamburg; Bonn; 2014:942. URL: <http://www.hivbuch.de> (accessed: 20.05.2019)
38. Conesa-Buendia F.M., Llamas-Granda P., Larrañaga-Vera A., Wilder T., Largo R., Herrero-Beaumont G., Cronstein B., Mediero A. Tenofovir causes bone loss via decreased bone formation and increased bone resorption, which can be counteracted by dipyrindamole in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(5):923–938. DOI: 10.1002/jbmr.3665
39. Haskelberg H., Hoy J.F., Amin J., Ebeling P.R., Emery S., Carr A. STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One*. 2012;7(6):e38377. DOI: 10.1371/journal.pone.0038377
40. Pan G., Wu X., McKenna M.A., Feng X., Nagy T.R., McDonald J.M. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(6):608–20. DOI: 10.1089/0889222041217482
41. Pan G., Yang Z., Ballinger S.W., McDonald J.M. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2006;1068:297–308. DOI: 10.1196/annals.1346.057
42. Lucey J.M., Hsu P., Ziegler J.B. Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013008674. DOI: 10.1136/bcr-2013-008674
43. Overton E.T., Chan E.S., Brown T.T., Tebas P., McComsey G.A., Melbourne K.M., Napoli A., Hardin W.R., Ribaudo H.J., Yin M.T. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2015;162(12):815–24. DOI: 10.7326/m14-1409
44. Moran C.A., Weitzmann M.N., Ofotokun I.: The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2016;11(3):333–42. DOI: 10.1097/coh.0000000000000260
45. Hernandez-Vallejo S.J., Beaupere C., Larghero J., Capeau J., Lagathu C. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. *Aging Cell*. 2013;12(6):955–65. DOI: 10.1111/acer.12119
46. Cozzolino M., Vidal M., Arcidiacono M.V., Tebas P., Yarasheski K.E., Dusso A.S. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003;17(4):513–20. DOI: 10.1097/00002030-200303070-00006
47. Soldado-Folgado J., Lerma-Chippirraz E., Arrieta-Aldea I., Bujosa D., García-Giralt N., Pineda-Moncusi M., Trenchs-Rodríguez M., Villar-García J., González-Mena A., Díez-Pérez A., Brown T.T., Knobel H., Güerri-Fernández R. Bone density, microarchitecture and tissue quality after 1 year of treatment with dolutegravir/abacavir/lamivudine. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75(10):2998–3003. DOI: 10.1093/jac/dkaa254
48. Mundy B.M., Youk A.O., McComsey G.A., Bowlin S.J.: Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population. *AIDS*. 2012 Jun 1;26(9):1073–82. DOI: 10.1097/qad.0b013e328351997f
49. Taiwo B.O., Chan E.S., Fichtenbaum C.J., Ribaudo H., Tsibris A., Klingman K.L., Eron J.J., Berzins B., Robertson K., Landay A., Ofotokun I., Brown T. AIDS Clinical trials group A5303 Study Team. Less bone loss with maraviroc- versus tenofovir-containing antiretroviral therapy in the AIDS Clinical trials group A5303 Study. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61(7):1179–88. DOI: 10.1093/cid/civ455
50. EACS Guidelines version 10.1, October 2020. URL: https://www.eacsociety.org/media/eacs_guidelines_2019_rus.pdf

Поступила 06.01.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Болтенкова Полина Сергеевна (Boltenkova Polina S.) — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-4774-8588>

Рунова Гюзель Евгеньевна (Runova Guzel E.) — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>
Моргунова Татьяна Борисовна (Morgunova Tatiana B.) — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>

Фадеев Валентин Викторович (Fadeev Valentin V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>