

**Г.Р. ХАСАНОВА**

Казанский государственный медицинский университет
Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, г. Казань

УДК 616.155.194

Анемия хронического заболевания и ВИЧ-инфекция

Хасанова Гульшат Рашатовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций
420140, г. Казань, пр. Победы, д. 83, тел. (843) 267-80-06, e-mail: gulshatra@mail.ru

Показатели метаболизма железа определены у 86 ВИЧ-инфицированных пациентов с анемией. У 51,2 и 61,6% пациентов, соответственно, было выявлено снижение уровня сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина. В соответствии с модифицированным алгоритмом G. Weiss у 30,2% пациентов со сниженным коэффициентом насыщения трансферрина диагностирована железодефицитная анемия, у 58,5% пациентов — анемия хронического заболевания (АХЗ), у 11,3% больных — сочетанный вариант анемии. Доля АХЗ была наиболее значимой у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и клинико-лабораторными признаками иммуносупрессии. Антитретровирусная терапия сопряжена с улучшением показателей гемоглобина у всех больных с анемией хронического заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, анемия хронического заболевания, метаболизм железа, антитретровирусная терапия.

G.R. KHASANOVA

Kazan State Medical University
Republican Centre for Disease Control and Prevention of AIDS and infectious diseases MH RT, Kazan

Anemia of chronic disease and HIV-infection

Indicators of iron metabolism are defined in 86 HIV-infected patients with anemia. At 51.2 and 61.6% of patients, respectively, showed a reduction in serum iron and transferrin saturation ratio. In accordance with the modified algorithm G. Weiss in 30.2% of patients with a reduced rate of transferrin saturation diagnosed with iron deficiency anemia, with 58.5% of patients — anemia of chronic disease (ACD), in 11.3% of patients — combines option anemia. The share of ACD was most significant in patients with high viral load and clinical and laboratory evidence of immunosuppression. Antiretroviral therapy involves improvements in hemoglobin in all patients with anemia of chronic disease.

Keywords: HIV infection, anemia of chronic disease, iron metabolism, antiretroviral therapy.

Анемия, являясь частым спутником ВИЧ-инфекции, ассоциирована с повышением заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных пациентов, а также с ухудшением показателей качества жизни [1]. Ранее нами было установлено, что медиана времени ее развития с момента диагностики ВИЧ-инфекции составляет 4 г. 156 дней [2]. Как известно, самой частой причиной анемии в популяции является дефицит железа. Соответственно, самым «популярным» методом лечения анемии является назначение препаратов железа, которое, зачастую, практикуется даже без лабораторной оценки статуса железа. В то же время у больных с анемией на фоне многих хронических заболеваний (в частности, патологии почек, онкологических заболеваний) ведущую роль играет т.н. анемия хронического заболевания (АХЗ) [3, 4]. Для АХЗ, так же как и для железодефицитной анемии (ЖДА), типичны изменения метаболизма железа. Однако связаны они не с дефицитом,

а с перераспределением его в организме, характеризующимся в данном случае нормальным или даже избыточным накоплением железа в тканях на фоне низкого содержания в крови [5]. Назначение в такой ситуации препаратов железа бесполезно, а с учетом их возможных побочных эффектов (дистрофия слизистой ЖКТ, высокий риск развития тяжелых, генерализованных бактериальных инфекций, гемосидероз и пр.) даже опасно для жизни больного.

Цель нашего исследования — оценить долю и значимость АХЗ в структуре анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией для совершенствования диагностической и лечебной тактики.

Пациенты и методы

Обследованы 86 ВИЧ-инфицированных пациентов с анемией. Факт наличия анемии устанавливался согласно критериями

ВОЗ — при концентрации гемоглобина ниже 120 г/л для женщин и ниже 130 г/л для мужчин [6]. Мужчины составили 52,3% обследованных, женщины — 47,7%. Практически у равного числа пациентов зарегистрирована на момент обследования бессимптомная стадия и стадии вторичных заболеваний 4а и 4б (классификация В.И. Покровского, 2001 г.). Самыми распространенными клиническими маркерами иммунодефицита были рецидивирующие кандидозные поражения кожи и слизистых (наблюдались у 30,2% пациентов) и различные формы туберкулеза (18,6%).

Использовались биохимические методы определения концентрации сывороточного железа (СЖ) (тест-система *Iron (Fe) rx-series*, «RANDOX»), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) (тест-система *Total iron-binding capacity*, RANDOX), а также методы ИФА для количественного определения уровня ферритина (тест-система Ферритин-ИФА-БЕСТ, ЗАО «Вектор-Бест») и растворимых рецепторов трансферрина (PPT) (реактив *Human sTfR ELISA*, BioVendor). Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) высчитывался как отношение СЖ к ОЖСС. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ *СТАТИСТИКА 7.0*, *SPSS Statistics 17.0* и *Microsoft Excell 2007*.

Результаты исследования и их обсуждение

У 51,2 и 61,6% пациентов, соответственно, было выявлено снижение СЖ и КНТ ниже нормы, свидетельствующее о высокой распространенности дефицита функционального (сывороточного) железа в популяции ВИЧ-инфицированных. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ был применен модифицированный нами алгоритм *Guenter Weiss*, 2005 [5].

Изменения диагностического алгоритма заключались в следующем:

1) В отличие от автора, дифференциальная диагностика проводилась всем пациентам с уровнем КНТ менее 0,20 (т.е. ниже нормальных значений), а в оригинальной методике — при КНТ ниже 0,16.

2) Авторы методики определяли отношение концентрации PPT к десятичному логарифму уровня ферритина только у пациентов с уровнем ферритина 30–100 нг/мл, тогда как пациенты с уровнем ферритина более 100 нг/мл автоматически были отнесены ими в группу страдающих АХЗ. У наших же пациентов с показателями ферритина выше 100 нг/мл наблюдались несомненные клинико-анамнестические и лабораторные признаки ЖДА (проявления геморрагического синдрома, крайне низкие показатели сывороточного железа и пр.). В связи с этим во избежание диагностической ошибки мы расширили показания для определения PPT, включив в исследуемую группу всех пациентов с уровнем ферритина более 30 нг/мл.

3) При использовании оригинального алгоритма на последнем этапе из диагностического поиска «выпадают» пациенты с показателями отношения концентрации PPT к десятичному логарифму уровня ферритина от 1 до 2. В связи с этим, мы сочли возможным использовать пограничные показатели «менее 1,5» и, соответственно, «более 1,5» вместо традиционно используемых — «менее 1» и «более 2».

Итоговый диагностический алгоритм анемий выглядел следующим образом (рисунок 1):

Из рисунка видно, что КНТ менее 0,2 был выявлен нами у 53 пациентов (62% пациентов исследуемой группы). У всех этих пациентов было проведено определение уровня ферритина. Показатель его концентрации менее 30 нг/мл выявлен у 16 пациентов; им был выставлен диагноз железodefицитной анемии, подтвержденный также другими клинико-лабораторными данными. У всех этих пациентов за исключением двоих, полу-

чающих зидовудин или ставудин, наблюдались выраженные микроцитоз и гипохромия, т.е., признаки, характерные для ЖДА (одним из побочных эффектов зидовудина и ставудина является, как известно, макроцитоз эритроцитов). Кроме того, семеро больных этой группы имели анамнестические и клинические признаки геморрагического синдрома (в т.ч., у двух — кровотечения из трофических язв, у двух женщин — дисфункциональные маточные кровотечения, у одного пациента — рецидивирующие кровотечения из геморроидальных вен, у одного — частые и обильные носовые кровотечения и у одного — кишечное кровотечение).

Рисунок 1.
Алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и сочетанного варианта течения анемии



У пациентов с уровнем ферритина более 30 нг/мл было определено отношение PPT к десятичному логарифму ферритина, при этом отношение менее 1,5 установлено у 31 пациента, отношение более 1,5 — у шестерых.

В результате пациенты с уровнем КНТ менее 0,2 «разделились» на подгруппы по виду анемии следующим образом: больные с ЖДА — 16 человек (30,2%), с АХЗ — 31 человек (58,5%); в отношении 6 пациентов (11,3%) было сделано заключение о наличии у них сочетанного варианта болезни (ЖДА+АХЗ). Таким образом, в нашей выборке анемия хронического заболевания является преобладающей у ВИЧ-инфицированных пациентов с показателями КНТ менее 0,2.

Мы попытались установить возможную связь разных видов анемии в группах пациентов с гендерными, клиническими и лабораторными различиями. Корреляция изучаемых показателей с полом заболевших не выявлена. Чаще всего АХЗ диагностировалась в группе больных с легкой степенью анемии (показатели $Hb \geq 90$ г/л) — у 65,7% пациентов, тогда как нарастание ее тяжести (снижение уровня Hb ниже 90 г/л) ассоциировалось с уменьшением доли больных с АХЗ до 44,4% и, соответственно, с увеличением доли пациентов с ЖДА.

Свою самостоятельную роль в генезе анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции могут играть как сам вирус и оппортунистические патогены, напрямую воздействующие на процессы созревания и разрушения эритроцитов, так и образующиеся в процессе болезни провоспалительные цитокины [6, 7].

Мы проанализировали частоту АХЗ и ЖДА в подгруппах пациентов с различными уровнями вирусной нагрузки и иммуносупрессии (таблица 1).

Обращает на себя внимание рост удельного веса АХЗ с увеличением вирусной нагрузки и с усугублением иммуносупрессии. В подгруппе пациентов без лабораторных признаков иммуносупрессии ($CD4 \geq 500$) самым частым вариантом анемии является ЖДА (табл. 1). В подгруппе с умеренной и выраженной иммуносупрессией ($CD4 < 500$) чаще регистрировалась АХЗ.

Таблица 1.
Анемия и показатели активности инфекционного процесса у обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показатели вирусной нагрузки и иммунограммы	ЖДА n (%)	АХЗ n (%)	ЖДА+АХЗ n (%)	Всего n (%)
Уровень РНК ВИЧ: менее 5000 коп/мл	7 (41,2%)	7 (41,2%)	3 (17,6%)	17 (100%)
5000-99.999 коп/мл	7 (43,75%)	8 (50%)	1 (6,25%)	16 (100%)
более и равно 100.000 коп/мл	2 (10%)	16 (80%)	2 (10%)	20 (100%)
Количество CD4-клеток в 1 мкл				
CD4 ≥500	8 (61,5%)	5 (38,5%)	0	13 (100%)
CD4 от 200 до 499	6 (25%)	15 (62,5%)	3 (12,5%)	24 (100%)
CD4 <200	2 (12,5%)	11 (68,75%)	3 (18,75%)	16 (100%)

Таблица 2.
Вид анемии у больных с различными оппортунистическими инфекциями

Заболевание	ЖДА n (%)	АХЗ n (%)	ЖДА + АХЗ n (%)
Кандидоз (n=23)	2 (8,7%)	17 (73,9%)	4 (17,4%)
Волосистая лейкоплакия языка (n=6)	0	6 (100%)	0
Туберкулез (n=11)	2 (9,2%)	9 (81,8%)	0

Из таблицы 2 видно, что у пациентов с развернутой клиникой оппортунистических инфекций АХЗ встречалась значительно чаще, чем ЖДА.

С учетом той роли, которую играет вирус иммунодефицита человека в патогенезе АХЗ, мы проанализировали влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на динамику показателей гемоглобина пациентов с «изолированной» анемией хронического заболевания, а также при ее сочетании с ЖДА (37 человек).

Рисунок 2.



По клинико-лабораторным показаниям 15 пациентам из 37 (40,5%) была назначена АРВТ. Динамика уровня гемоглобина этих пациентов представлена на рисунке 2.

Из рисунка видно, что назначение АРВТ больным с анемией хронического заболевания ассоциируется с динамичным ростом уровня гемоглобина. Статистически значимое повы-

шение уровня гемоглобина в группе зарегистрировано через 6 месяцев после начала терапии. На фоне АРВТ анемия разрешилась у семи пациентов (46,7%). У оставшихся 8 пациентов анемия на фоне приема АРВТ не купировалась, тем не менее, у всех отмечена положительная динамика уровня гемоглобина. Интересно, что все пациенты с нормализацией гемоглобина на фоне АРВТ получали зидовудин или ставудин — препараты, считающиеся потенциально токсичными для костного мозга.

Заключение

Проведенное исследование позволило продемонстрировать доминирующую значимость АХЗ в структуре анемий у ВИЧ-инфицированных больных с низким уровнем КНТ. Развитие анемии хро-

нического заболевания обусловлено как прямым цитопатогенным эффектом самого ВИЧ на процессы эритропоэза, так и опосредованным воздействием цитокинов, образующихся в ходе развития болезни, в т.ч. на фоне различных оппортунистических инфекций. В связи с этим эмпирическое назначение препаратов железа возможно только у пациентов с уровнем КНТ менее 0,2 и ферритина менее 30 нг/мл. Во всех остальных случаях для решения вопроса о проведении такого рода терапии необходимо определение соотношения РРТ/log ферритина. С учетом высокой частоты развития на фоне ВИЧ-инфекции анемии хронического заболевания, в особенности у больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл и/или с симптомокомплексом оппортунистических заболеваний, настоятельно не рекомендуется эмпирическое назначение препаратов железа больным с лабораторными и/или клиническими признаками глубокой иммуносупрессии.

АРВТ, несмотря на свою потенциальную гемотоксичность, способствует улучшению показателей гемоглобина у всех больных с анемией хронического заболевания, в связи с чем может рассматриваться как основной метод лечения анемии хронического заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semba R.D., Martin B.K., Kempen J.H. et al. The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS. Arch Intern Med 2005; 165: 2229-2236.
2. Степанова Е.Ю., Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И., Головин Е.В. Вероятность развития анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. — Инфекционные болезни 2010; 8 (3): 9-12.
3. Locatelli F., Andrulli S., Memoli B. et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006; 2: 991-998.
4. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology and the American society of hematology. J Clin Oncol 2002; 20: 4083-4107.
5. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. New Engl J Med 2005; 352: 1011-1023.
6. Zon L.I., Arkin C., Groopman J.E. Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). Semin Hematol 1988; 25: 208-219.
7. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J. Clin. Inv 2004; 113 (9): 1271-1276.