

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Гульшат Рашатова*, Ильшат Ганиевич Мустафин

Казанский государственный медицинский университет,

Республиканский центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Казань

Реферат

Цель. Дать клинико-лабораторную характеристику анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции с целью совершенствования её диагностики.

Методы. Обследованы 63 ВИЧ-инфицированных пациента с анемией хронического заболевания. Оценивались частота жалоб и физикальных изменений, эритроцитарные индексы, показатели сывороточного железа, общей железосвязывающей способности крови, растворимого рецептора трансферрина, эритропоэтина и маркёров воспаления (ферритин, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , растворимый рецептор CD14, С-реактивный белок). Группой сравнения служила группа из 35 больных железodefицитной анемией.

Результаты. Наиболее частыми были жалобы на слабость, быструю утомляемость и жидкий стул. Показатели гемоглобина большинства больных соответствовали анемии лёгкой степени. Она чаще носила микро- или нормоцитарный характер (48,1 \pm 6,8 и 46,3 \pm 6,8% больных соответственно), была нормохромной (53,7 \pm 6,8% пациентов) и гипорегенераторной: у 94% больных относительное содержание ретикулоцитов в крови было на уровне 0,2–1,2%; у 87,3% – снижено количество эритроцитов. Установлена отрицательная связь уровня гемоглобина с эритропоэтином ($r=-0,5$, $p=0,0003$). Низкие показатели сывороточного железа характерны как для анемии хронического заболевания, так и для железodefицитной анемии. У больных с анемией хронического заболевания выявлены статистически значимо более высокие показатели растворимого рецептора CD14, С-реактивного белка и ферритина и относительно низкий уровень общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

Вывод. Анемия хронического заболевания при ВИЧ-инфекции характеризуется преобладанием лёгких форм, частым отсутствием «типичных для анемии» жалоб; преимущественно микро- или нормоцитарным, нормохромным типами процесса с низкими показателями сывороточного железа; гипорегенераторным характером на фоне адекватного ответа эритропоэтин-синтезирующих клеток на снижение концентрации гемоглобина; высокими показателями маркёров воспаления (sCD14, С-реактивного белка и ферритина) и относительно низкими показателями общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, анемия хронического заболевания, воспаление.

ANEMIA OF CHRONIC DISEASE IN PATIENTS WITH HIV INFECTION: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS

G.R. Hasanova, I.G. Mustafin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia,

Republican Centre for AIDS and infectious diseases, Kazan, Russia

Aim. To provide clinical and laboratory characteristics of anemia of chronic disease in HIV infection in order to improve its diagnosis.

Methods. The study included 63 HIV-infected patients with anemia of chronic disease. Assessed were the frequency of complaints and physical changes, erythrocyte indices, serum iron level, total iron-binding capacity of the blood, soluble transferrin receptor and erythropoietin markers of inflammation (ferritin, interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , soluble receptor CD14, C-reactive protein). Comparison group consisted of a group of 35 patients with iron deficiency anemia.

Results. The most frequent were complaints of weakness, fatigue and diarrhea. Hemoglobin level of the majority of patients corresponded to mild anemia. It often had a micro- or normocytic character (48.1 \pm 6.8 and 46.3 \pm 6.8% of patients, respectively), was normochromic (53.7 \pm 6.8% of patients) and hyporegenerative; in 94% of patients relative level of reticulocytes in the blood level was 0.2–1.2%; 87.3% had a reduced number of red blood cells. A negative relationship between levels of hemoglobin with erythropoietin ($r=-0.5$, $p=0.0003$) was established. Low levels of serum iron was typical for anemia of a chronic disease, as well as for iron-deficiency anemia. In patients with anemia of chronic disease revealed were significantly higher levels of soluble receptor CD14, C-reactive protein and ferritin and the relatively low level of total iron binding capacity of serum.

Conclusion. Anemia of chronic disease in HIV infection is characterized by a predominance of light forms, the frequent lack of «typical for anemia» complaints; mainly micro or normocytic, normochromic types of process with low serum iron; hyporegeneration character against the backdrop of an adequate response to erythropoietin-synthesizing cells decrease in hemoglobin concentration; high levels of markers of inflammation (sCD14, C-reactive protein and ferritin) and relatively low total iron binding capacity of serum.

Keywords: HIV infection, anemia of chronic disease, inflammation.

Снижение содержания в крови железа бывает наиболее частым отклонением биохимических показателей при анемии в общей популяции [1]. Дефицит функционального железа может быть обусловлен как истинным его дефицитом (железodefицитная анемия – ЖДА),

так и нарушением распределения в организме, что сопровождается сочетанием пониженного уровня железа сыворотки крови с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе (так называемая анемия хронического заболевания, или анемия воспаления) [12]. Последняя опосредована главным образом действием провоспалительных цитокинов на процессы фер-

рокинетики, эритропоза и продолжительность жизни эритроцитов [8, 12].

В предыдущих исследованиях нами была продемонстрирована высокая частота анемии хронического заболевания в структуре анемий у больных с инфекцией, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), возрастающая по мере прогрессирования заболевания [2]. В то же время дифференциальную диагностику анемии хронического заболевания и ЖДА на практике проводят недостаточно тщательно. Нередко врачи для принятия решения о назначении препаратов железа руководствуются лишь показателями сывороточного железа или даже сниженной концентрации гемоглобина, что недопустимо, поскольку необоснованное назначение препаратов железа не только не принесёт пользы, но может и навредить больному.

Цель данной работы — дать клинко-лабораторную характеристику анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции.

Работа проведена на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ (Казань), она включала два этапа. На первом этапе проведено описательное исследование с оценкой клинических и лабораторных симптомов в группе пациентов с анемией хронического заболевания (63 человека). Она диагностирована в соответствии с алгоритмом, предложенным Guenter Weiss [12], при одновременном наличии следующих условий:

- уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин;

- снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) менее 0,2;

- отсутствие других причин для развития анемии (например, кровотечений);

- концентрация ферритина выше 100 нг/мл.

У больных с уровнем ферритина от 30 до 100 нг/мл определяли концентрацию растворимого рецептора трансферрина и высчитывали отношение показателя растворимого рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина. При отношении менее 1 также выставляли диагноз «анемия хронического заболевания».

В дополнение к ВИЧ-инфекции у части больных присутствовали оппортунистические и другие хронические инфекции: орофарингеальный кандидоз — у 17,4%, туберкулёз — у 4,8%, волосатая лейкоплакия языка — у 4,8%, урогенитальные инфекции — у 7,9%, вирусные гепатиты В и/или С — у 46% пациентов. Медиана (Ме [25–75%]) уровня CD4⁺-клеток в 1 мкл составила 230 [130–360], Log уровня вирусной нагрузки — 4,58 [3,46–5,27] копий/мл.

На втором этапе проведён анализ показателей феррокинетики и воспаления с использованием группы сравнения — 35 пациентов с ЖДА. Последнюю диагностировали при снижении уровня ферритина ниже 30 нг/мл. У 9 женщин данной группы в анамнезе отмечена гиперменорея, у 3 пациентов — эпизоды кровотечения

из желудочно-кишечного тракта. У 14,3% больных выявлен орофарингеальный кандидоз, у 2,9% — туберкулёз, у 5,8% — урогенитальные инфекции, у 68,6% — хронические вирусные гепатиты. Ме [25–75%] уровня CD4⁺-клеток в 1 мкл составила 495 [245–626], Log вирусной нагрузки — 3,72 [2,7–4,28] копий/мл. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и частоте сопутствующих и оппортунистических заболеваний. В группе больных с анемией хронического заболевания регистрировали ожидаемо более высокие уровни «вирусной нагрузки» и меньшие показатели CD4⁺-клеток ($p < 0,005$).

Контрольную группу составили 22 условно здоровых человека.

Полный анализ крови с подсчётом ретикулоцитов проводили с использованием автоматического гематологического анализатора «Celltac MEK-6318K». Определяли показатели феррокинетики, отдельных провоспалительных цитокинов и белков воспаления. Содержание С-реактивного белка определяли латексным иммунотурбидиметрическим тестом (тест-система «HORIZA ABX»), концентрацию сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови — биохимическими методами с использованием тест-систем «RANDOX». Иммуноферментные тест-системы применены для определения уровней растворимого рецептора CD14 (sCD14) в сыворотке крови (тест-система производства «Hucult biotech»), растворимого рецептора трансферрина (тест-система производства «BioVendor»), фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , ферритина и эритропоэтина (тест-системы производства ЗАО «Вектор-бест»).

Статистический анализ данных проведён при помощи программ Statistica 6.0 и табличного редактора Microsoft Excel 2007. Использовали критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы (Ме) и 25–75% квартилей [25–75%]. Для оценки связи между количественными признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости p при проведении всех разделов исследования считали равным 0,05.

Наиболее частыми у пациентов исследуемой группы были жалобы на слабость (36,5 \pm 6,1%), быструю утомляемость (28,6 \pm 5,7%), одышку (19 \pm 4,9%), учащённое сердцебиение (15,9 \pm 4,6%), ломкость ногтей (14,3 \pm 4,4%), дневную сонливость (12,7 \pm 4,2% больных). Интересно, что 41% пациентов даже при активном расспросе не предъявляли жалоб, считающихся традиционно характерными для больных анемией [1]. Таким образом, чувствительность такого диагностического признака анемии, как «классические» для анемии жалобы, в исследуемой группе составила 58,7% (37/63 \times 100). Очевидно, данный факт является одной из причин гиподиагностики анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции. Среди прочих, не типичных для анемии, лидировали жалобы на жидкий или неустойчивый стул (23,8 \pm 5,4%). При этом частота дисфункции

Таблица 1

Изменение количества клеток периферической крови у пациентов с анемией хронического заболевания (n=63)

Показатели	Ниже нормы		Нормальные значения		Выше нормы	
	n	%	n	%	n	%
Эритроциты	55	87,3±4,2	7	11,1±4	1	1,6±1,6
Тромбоциты	20	31,7±5,9	38	60,3±6,2	5	7,9±3,4
Лейкоциты	31	49,2±6,3	29	46±6,3	3	4,8±2,7

кишечника возрастала с нарастанием тяжести анемии и составила 20±5,7% у больных с анемией 1-й степени тяжести, 33,3±16,7% – при 2-й степени тяжести анемии, 50±28,9% – при тяжёлой анемии. У 28,6±5,7% больных не удалось выявить каких-либо жалоб даже при активном расспросе.

При физикальном обследовании чаще других симптомов регистрировали бледность кожи и слизистых оболочек (31,7±5,9% больных), дефицит массы тела (22,2±5,2%) и гепатомегалию (30,2±5,8%). Последняя в большинстве случаев была выявлена у больных хроническим вирусным гепатитом В и/или С. У 27±5,6% пациентов какие-либо физикальные изменения отсутствовали.

У подавляющего большинства больных (79,4±5,1%) показатели гемоглобина соответствовали лёгкой степени анемии (концентрация гемоглобина 91–119 г/л у женщин и 91–129 г/л у мужчин). Анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина 71–90 г/л) отмечена у 14,3±4,4%, тяжёлая (содержание гемоглобина 70 г/л и меньше) – у 6,4±3,1% больных.

Состояние хронического воспаления, проявлением которого является анемия хронического заболевания, может сопровождаться своего рода «депрессией» кроветворения и активацией апоптоза клеток в костном мозге [9]. В связи с этим мы провели анализ частоты отклонений от нормы количественного состава форменных элементов крови у пациентов с анемией хронического заболевания. В качестве референтных показателей эритроцитов

взяты интервалы 4,2–5,4×10¹²/л у женщин и 4,7–6,1×10¹²/л – у мужчин, лейкоцитов – 4,8–10,8×10⁹/л, тромбоцитов – 130–400×10⁹/л. У подавляющего большинства пациентов выявлено снижение количества эритроцитов в периферической крови. Помимо этого, у значительного числа больных отмечены также лейкопения и тромбоцитопения (табл. 1).

Количество ретикулоцитов позволяет косвенно судить о регенераторных возможностях костного мозга. Медиана содержания ретикулоцитов в группе была невысокой (0,35%). У большинства обследованных больных (93,9%) относительное содержание ретикулоцитов в крови было на уровне 0,2–1,2%, то есть в пределах колебаний показателей здоровых людей (без анемии), у 6,1% – на уровне 1,2–2,0%. По мнению S. Claster, у больных, страдающих анемией, при адекватном функционировании костного мозга этот показатель должен превышать 2% [5]. Таким образом, в данной ситуации можно говорить, как минимум, о недостаточном ответе костного мозга на снижение уровня эритроцитов.

При этом уровень эритропоэтина превышал максимальный референтный показатель (27 МЕ/л) у 15 (23,8%) больных. Установлена сильная отрицательная связь уровня гемоглобина с эритропоэтином (рис. 1). Выявленная закономерность сохранялась и при разделении больных на группы по тяжести анемии: при тяжёлой форме анемии хронического заболевания –

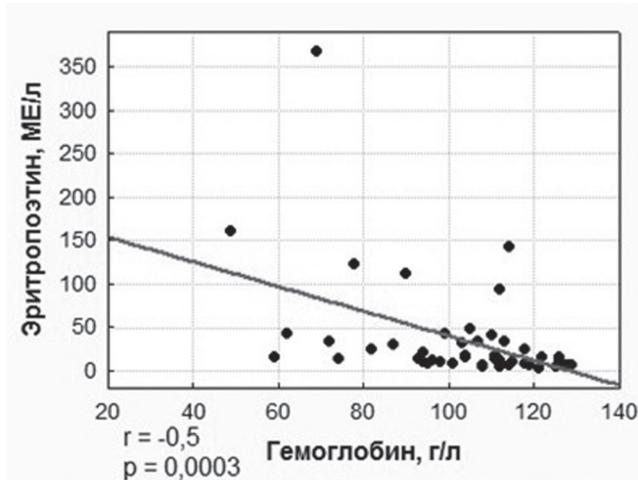


Рис. 1. Корреляция концентраций эритропоэтина и гемоглобина у пациентов с анемией хронического заболевания.

Показатели феррокинетики и маркёров воспаления в группах больных с анемией хронического заболевания и железодефицитной анемией

	Группы больных		p	Референтные показатели или показатели контрольной группы
	Анемия хронического заболевания, Me [25-75%]	Железодефицитная анемия, Me [25-75%]		
Гемоглобин, г/л	107 [94-114]	96 [77-112]	0,11	120-160 (жен.)# 130-180 (муж.)
Сывороточное железо, мкМ/л	7,55 [4,95-10,33]	5,57 [2,21-8,93]	0,028	6,6-26,0 (жен.)# 10,6-28,3 (муж.)
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкМ/л	46,95 [37,17-56,51]	55,2 [42,7-61,4]	0,028	48,8-71,6#
Коэффициент насыщения трансферрина железом	0,18 [0,13-0,2]	0,096 [0,05-0,15]	0,00006	0,20-0,55#
Ферритин, нг/мл	246,1 [66,88-412,5]	5,75 [2,49-11,39]	0	10-150 (жен.)# 20-350 (муж.)
Эритропоэтин, МЕ/л	14,62 [7,9-33,29]	25,3 [12,81-130,9]	0,078	4,2-27,0#
Растворимый рецептор CD14, мкг/мл	3,19 [2,31-4,78]*	2,5 [2,110-3,06]*	0,034	1,91## [1,67-2,22]
Интерлейкин-1 β , пг/мл	25,09 [4,3-40,49]*	17,01 [0,8-60,43] *	0,997	0,0## [0,0-0,24]
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	4,21 [0-8,885]*	3,31 [0,12-6,36]*	0,74	0,0## [0,0-0,119]
C-реактивный белок, мг/л	3,54 [0,19-38,26]*	0,66 [0-5,36]	0,04	0,1## [0,0-0,82]

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей групп с анемией хронического заболевания и железодефицитной анемией; *статистическая значимость различий с показателями контрольной группы (p < 0,005); #референтные показатели; ##показатели контрольной группы.

$r = -0,56$, $p = 0,000000$; в группе с уровнем гемоглобина 90 г/л и более – $r = -0,36$, $p = 0,027$.

Это противоречит распространённому мнению об отсутствии такой закономерности при анемии хронического заболевания. Так, I. Theurl и соавт. не выявили повышения содержания эритропоэтина и его корреляции с уровнем гемоглобина у больных с анемией хронического заболевания (в отличие от больных ЖДА) на фоне различных хронических воспалительных заболеваний (таких, как системные заболевания и хронические бактериальные инфекции) [11]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, касающихся анемии хронического заболевания. Этот феномен авторы объясняют подавлением синтеза эритропоэтина провоспалительными цитокинами [9].

Тем не менее, отдельные работы, особенно выполненные в педиатрии, всё же демонстрируют повышение синтеза эритропоэтина в ответ на снижение уровня гемоглобина у больных с анемией хронического заболевания [4, 6]. Наличие хорошего ответа эритропоэтин-синтезирующих клеток на гипоксию в нашей группе больных позволяет предположить, что подавление синтеза эритропоэтина цитокинами не играет существенной роли в генезе анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции. Это в какой-то степени подтверждается и тем, что мы не выявили статистически значимых корреляций эритро-

поэтина с количеством провоспалительных цитокинов. Решающую роль в развитии анемии хронического заболевания при ВИЧ-инфекции играют, видимо, другие механизмы, в том числе цитокин-опосредованное снижение чувствительности клеток костного мозга к эритропоэтину и активация процессов апоптоза клеток-предшественников эритроцитов.

Известно, что анемия хронического заболевания в целом характеризуется нормо- или микроцитозом эритроцитов [12]. При ВИЧ-инфекции у больных, получающих ставудин и, особенно, зидовудин, – препараты, побочным эффектом использования которых бывает развитие макроцитоза [7, 10], картина может искажаться. В связи с этим для проведения анализа эритроцитарных индексов (средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците и среднее содержание гемоглобина в единице объёма эритроцита) из группы были исключены больные, получающие зидовудин или ставудин. Средние показатели эритроцитарных индексов исследуемой группы в целом находились в пределах колебаний нормальных значений, за исключением среднего содержания гемоглобина в эритроците у женщин, которое было ниже нормы [Me (min-max) = 78,25 фл. (45,2-115), референтные показатели 81-99 фл.].

У подавляющего большинства больных присутствовала микроцитарная ($48,1 \pm 6,8\%$) или нор-

моцитарная (46,3±6,8%) анемия нормохромного характера (53,7±6,8%).

У большинства пациентов с анемией хронического заболевания (60,3±6,2%) был снижен уровень сывороточного железа. Общая железосвязывающая способность сыворотки крови находилась в пределах нормальных показателей (46±6,3% больных) или даже была снижена (54±6,3% больных), что отражает дефицит трансферрина — «отрицательного белка острой фазы».

Содержание растворимого рецептора трансферрина у большинства больных (61,9±6,1%) находилось в пределах референтных показателей, было снижено у 28,6% и повышено лишь у небольшой доли пациентов (9,5%). Последний факт отражает достаточное содержание железа в тканях, что является результатом перераспределения железа в организме на фоне воспалительного процесса. В связи с этим одновременно с показателями феррокинетики были исследованы также уровни маркёров воспаления (табл. 2).

Содержание гемоглобина в группах статистически не различалось, хотя в группе с анемией хронического заболевания отмечена тенденция к большему его значению. В обеих группах регистрировали довольно низкие показатели сывороточного железа и КНТ, что отражает дефицит функционального железа. Более значительное снижение было характерно для группы с ЖДА. В этой же группе выявлены более высокие показатели общей железосвязывающей способности сыворотки крови в сравнении с группой с анемией хронического заболевания. Концентрации эритропозина при ЖДА были несколько выше, чем при анемии хронического заболевания (разница не имела статистической значимости).

Состояние гиперактивации иммунной системы, как было продемонстрировано ранее, ассоциировано с течением ВИЧ-инфекции [3]. Этим, по-видимому, обусловлен высокий уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина- 1β) у всех больных ВИЧ-инфекцией — не только в группе с анемией хронического заболевания, но и в группе с ЖДА. Тем не менее, в группе с анемией хронического заболевания выявлены статистически значимо большие уровни острофазных белков — С-реактивного белка и ферритина. Показатель активации клеток миелоидного ряда (sCD14) также был выше в группе больных с анемией хронического заболевания.

Анализ связей содержания гемоглобина с концентрацией маркёров воспаления позволил установить умеренную обратную связь уровня гемоглобина с sCD14 ($r=-0,7$, $p=0,002$) и гемоглобина с фактором некроза опухоли α ($r=-0,51$, $p=0,03$).

Таким образом, можно констатировать, что для группы ВИЧ-инфицированных с анемией хронического заболевания характерна большая выраженность воспалительных реакций при сравнении с группой ЖДА.

Высокая вирусная нагрузка была фактором,

негативно влияющим на тяжесть анемии хронического заболевания ($r=-0,27$, $p=0,035$). В свете этого логично предположить, что антиретровирусная терапия будет эффективна в лечении анемии хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

В качестве примера приводим описание клинического случая.

Пациентка В.А., 1987 года рождения. ВИЧ-инфекция выявлена в 2004 г. Путь заражения половой (2003 г.).

В анамнезе: острый аппендицит (2000 г.), ангина, аллергический дерматит. Указаний на какие-либо проявления геморагического синдрома нет. До декабря 2007 г. не была привержена диспансеризации. Роды в 2008 г. Живёт в гражданском браке. Достаток семьи средний. Не работает. Питание, со слов больной, удовлетворительное. В августе 2008 г. был диагностирован кандидозный глоссит. Пролечена флуконазолом в дозе 150 мг/сут в течение 7 дней. От антиретровирусной терапии категорически отказалась.

Данные на момент обследования (20 марта 2009 г.): Жалобы на быструю утомляемость, неустойчивый стул. Рост 165 см, масса тела 60 кг. Температура тела 36,8 °С. Кожа физиологической окраски, сухая. Слизистая оболочка полости рта розовая, блестящая. Наложений нет. Зубы санированы. Тонзиллярные лимфатические узлы диаметром 0,8 см, плотно-эластической консистенции, безболезненные. Дыхание везикулярное, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 82 в минуту. Границы сердца в норме. Живот мягкий. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Мочеиспускание не нарушено.

Общий анализ крови: лейкоциты $4,8 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,19 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 114 г/л, тромбоциты 149×10^9 /л, средний объём эритроцита 74,9 фл. (референтные величины 81–99 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците 27,2 пг (референтные величины 27–31 пг), среднее содержание гемоглобина в единице объёма эритроцита 38,3 г/л (референтные величины 33–37 г/л), гематокрит 31,4% (референтные величины 42–52%). Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы 0%, сегментоядерные нейтрофилы 66%, моноциты 12%, лимфоциты 20%. Скорость оседания эритроцитов 13 мм/ч.

Биохимический анализ крови: без особенностей. *Маркёры вирусных гепатитов и сифилиса* — не выявлены.

Общий анализ мочи — без особенностей.

Полимеразная цепная реакция РНК ВИЧ — 43 300 копий/мл.

Уровень CD4⁺-клеток — 230 в 1 мкл (24%); *уровень CD8⁺-клеток* — 470 в 1 мкл (49%).

Данные дополнительных исследований: сывороточное железо 3,49 мкМ/л (референтные величины 10,6–28,3 мкМ/л), общая железосвязывающая способность сыворотки крови 56,95 мкМ/л (референтные величины 48,8–71,6 мкМ/л), КНТ 0,04 (референтные величины 0,20–0,55), ферритин

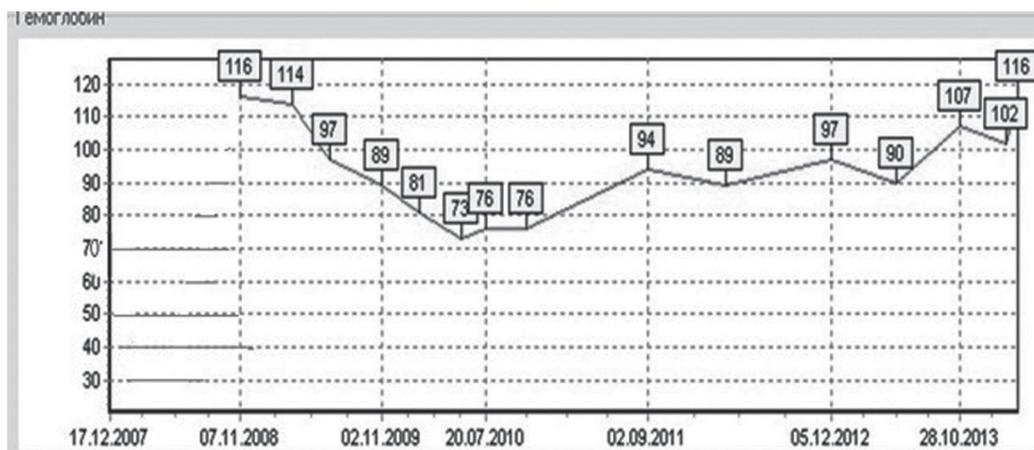


Рис. 2. Динамика уровня гемоглобина (г/л) пациентки В.А. в течение периода наблюдения (копия из электронной базы AIDSNET Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями).

636,3 нг/мл (Ме [25–75%] контрольной группы 71 [48,6–119,8] нг/мл), эритропоэтин 141,7 МЕ/л (референтные величины 4,2–27,0 МЕ/л), С-реактивный белок 7,16 мг/л (Ме [25–75%] контрольной группы 0,1 [0,0–0,82] мг/л), интерлейкин-1 β 227,6 пг/мл (Ме [25–75%] контрольной группы 0,0 [0,0–0,24] пг/мл), фактор некроза опухоли α 0 пг/мл (Ме [25–75%] контрольной группы 0,0 [0,0–0,119] пг/мл), sCD14 3,58 мкг/мл (Ме [25–75%] контрольной группы 1,91 [1,67–2,22] мкг/мл).

Диагноз. ВИЧ-инфекция. Стадия 4а, прогрессирование без антиретровирусной терапии. Анемия хронического заболевания лёгкой степени.

Данные катанеза. Нетяжёлая анемия сохранялась в течение всего периода наблюдения. Антиретровирусная терапия была предложена в 2013 г. Больная отказывалась от неё, мотивируя отказ неплохим самочувствием. В феврале 2014 г. после заболевания, вызванного *Herpes zoster*, на фоне снижения уровня CD4⁺-клеток до 109 в 1 мкл (11%) и концентрации РНК ВИЧ 226 000 копий в 1 мл была начата антиретровирусная терапия по схеме: диданозин + ламивудин + дарунавир + ритонавир. Уровень гемоглобина на момент начала антиретровирусной терапии был 102 г/л. Уже через 1 мес после этого уровень РНК ВИЧ снизился до 1700 копий в 1 мл, количество CD4⁺-клеток увеличилось почти в 2 раза – до 206 в 1 мкл (18%). Отмечено также улучшение показателей общего анализа крови: увеличение количества эритроцитов с $4,09 \times 10^{12}/л$ до $4,45 \times 10^{12}/л$, уровня гемоглобина – со 102 до 116 г/л, гематокрита – с 33,4 до 37,6%. Динамика концентрации гемоглобина пациентки в течение периода наблюдения представлена на рис. 2.

Данный случай можно рассматривать как вариант течения анемии хронического заболевания у ВИЧ-инфицированной женщины на фоне клинических (орофарингеальный кандидоз) и лабораторных (значительное снижение уровня CD4⁺-клеток) признаков выраженной иммуносуп-

рессии. В течение всего периода наблюдения отмечалась персистирующая анемия лёгкой и среднетяжёлой степени. Анемия носила микроцитарный нормохромный характер, сопровождалась дефицитом функционального железа (снижением сывороточного железа, КНТ). Одновременно с этим отмечены нормальные показатели трансферрина (общая железосвязывающая способность сыворотки крови), значительное повышение концентраций таких маркёров воспаления, как ферритин, интерлейкин-1 β , умеренное повышение концентрации С-реактивного белка и sCD14.

Положительная динамика уровня гемоглобина на фоне антиретровирусной терапии без подключения препаратов железа позволяет предполагать лидирующую роль хронического воспаления в генезе анемии и демонстрирует эффективность антиретровирусной терапии при данном виде анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Важно помнить о доминирующем месте анемии хронического заболевания в структуре анемий у ВИЧ-инфицированных, особенно у больных с незначительным снижением уровня гемоглобина, гипорегенераторным характером процесса, а также у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Для проведения дифференциальной диагностики между анемией хронического заболевания и ЖДА необходимо определение, как минимум, содержания ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки крови. Эмпирическое назначение препаратов железа возможно только пациентам с абсолютным дефицитом железа, то есть со снижением КНТ менее 0,2 и уровнем ферритина менее 30 нг/мл. В остальных случаях для решения вопроса о лечении необходимо определение соотношения растворимого рецептора трансферрина к Log ферритина [12]. При выявлении анемии хронического заболевания необходимо обдумать вопрос о назначении антиретровирусной терапии.

ВЫВОД

Анемия хронического заболевания при ВИЧ-инфекции характеризуется следующими особенностями:

- преобладанием лёгких форм, частым отсутствием «типичных для анемии» жалоб;
- преимущественно микро- или нормоцитарным, нормохромным типами процесса с низкими показателями сывороточного железа;
- гипорегенераторным характером на фоне адекватного ответа эритропоэтин-синтезирующих клеток на снижение уровня гемоглобина;
- относительно низкими показателями общей железосвязывающей способности сыворотки крови и высокими показателями маркёров воспаления — sCD14, острофазных белков (С-реактивного белка и ферритина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалёва Л.Г. Железодефицитная анемия // *Врач.* — 2002. — №12. — С. 4-9. [Kovaleva L.G. Iron deficiency anemia. *Vrach.* 2002; 12: 4-9. (In Russ.)]
2. Хасанова Г.Р. Анемия хронического заболевания и ВИЧ-инфекция // *Практ. мед.* — 2012. — Т. 1, №56. — С. 49-51. [Hasanova G.R. Anemia of chronic disease and HIV infection. *Practicheskaya meditsina.* 2012; 1 (56): 49-51. (In Russ.)]
3. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Акчурина Л.Б. и др. Системный воспалительный ответ и прогрессирование ВИЧ-инфекции // *Вестн. соврем. клин. мед.* — 2013. — Т. 6, вып. 3. — С. 21-27. [Hasanova G.R., Bikkinina O.I., Akchurina L.B. et al. Systemic inflammatory response

and progression of HIV infection. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny.* 2013; 6 (3): 21-27. (In Russ.)]

4. Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F. et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *Blood.* — 1996. — Vol. 87. — P. 4824-4830.
5. Claster S. Biology of anemia, differential diagnosis and treatment options in human immunodeficiency viral infection // *Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 185. — P. 105-109.
6. Corazza F., Beguin Y., Bergmann P. et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production // *Blood.* — 1998. — Vol. 92. — P. 1793-1798.
7. Eyer-Silva W.A., Arabe J., Pinto J.F., Morais-De-Sá J.F. Macrocytosis in patients on stavudine // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 239.
8. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease // *Curr. Hematol. Rep.* — 2003. — Vol. 2. — P. 116-121.
9. Papadaki H.A., Kritikos H.D., Gemetzi C. et al. Bone marrow progenitor cell reserve and function and stromal cell function are defective in rheumatoid arthritis: evidence for a tumor necrosis factor alpha-mediated effect // *Blood.* — 2002. — Vol. 99. — P. 1610.
10. Snower D.P., Weil S.C. Changing etiology of macrocytosis. Zidovudine as a frequent causative factor // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 99. — P. 57.
11. Theurl I., Mattle V., Seifert M. et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease // *Blood.* — 2006. — Vol. 107. — P. 4142.
12. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *New Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1011-1023.