

УДК: [616.98:578.828:616.155.194]-078:57.088.6r112.853

Кузнєцова А.А., Анциферова Н.В., Гаврилов А.В., Соломенник Г.О., Синенко Т.О.

## ОЦІНКА РІВНЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ НА АНЕМІЮ НА ТЛІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Харківський національний медичний університет

Проведено оцінку рівня еритропоетину у хворих з анемією на тлі ВІЛ-інфекції. У дослідження були включені 78 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (46 - з анемією хронічного захворювання (АХЗ) і 32 - із залізо-дефіцитною анемією (ЗДА). Визначалися рівень еритропоетину, трансферину, феритину, сироваткового заліза. При вивченні лабораторних показників було встановлено сильний негативний кореляційний зв'язок гемоглобіну з еритропоетином не тільки в групі з ЗДА, але і в групі з АХЗ. У групі АХЗ при порівнянні з групою ЗДА виявлені достовірно вищі показники феритину і відносно низький рівень негативного білка гострої фази - трансферину. Таким чином, для анемії хронічного захворювання на фоні ВІЛ-інфекції характерна адекватна відповідь еритропоетин-продукуючих клітин на зниження гемоглобіну.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, запалення, анемія, еритропоетин, гемоглобін.

На сьогодні спостерігається зростання кількості ВІЛ-інфікованих за рахунок збереження високого темпу епідемії в країнах Східної Європи і Україна не є винятком з цієї тенденції. Завдяки появі в кінці 90-х років ХХ століття високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) ВІЛ-інфекція в повній мірі знайшла статус поширеного хронічного захворювання. З ВІЛ-інфекцією асоційовані багаточисельні порушення гемопоезу. У 70-80% ВІЛ-інфікованих пацієнтів виникає анемія, причому вже на безсимптомній стадії хвороби цей показник дорівнює приблизно 30% випадків [1]. За даними авторів серйозною проблемою серед хворих з захворюваннями, асоційованими з хронічною активацією імунної системи, а саме, ВІЛ-інфекцією, є анемія хронічного захворювання (АХЗ) або, іншими словами, анемія запалення [2]. В основі розвитку АХЗ полягає комплексна взаємодія острофазових білків, цитокінів та клітин імунної системи, підсумком чого є порушення гомеостазу заліза в організмі, процесів дозрівання та загибелі еритроцитів та їх попередників [3,10,11]. Цитокіном, який відіграє провідну роль у регуляції еритропоезу, є еритропоетин (ЕПО) – це білок, що синтезується в інтерстиції нирок у відповідь на гіпоксію [4,9,13,14].

Рівень ЕПО у хворих на анемію іншого виду, ніж АХЗ, як правило, зворотно корелює з концентрацією гемоглобіну крові. У більшості досліджень, що відносяться до АХЗ, такий зв'язок не виявлено [5, 6,12].

Вважається, що це може бути обумовлено інгібуючим впливом цитокінів, що утворюються в надлишок у процесі запалення, на утворення ЕПО [7, 8].

Мета дослідження: оцінити рівень еритропоетину у хворих на анемію на тлі ВІЛ-інфекції.

Матеріали та методи: у дослідження було включено 78 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Харківській обласній туберкульозній лікарні №1 та знаходяться під диспансерним наглядом у обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом у м. Харкові. У всіх хворих було діагностовано анемію на тлі ВІЛ-інфекції а також відмічалось зниження коефіцієнту насичення трансферину залізом (КНТ) менш ніж 20%. У всіх хворих виявлено нормо-

або мікроцитарну анемію. Критерієм діагностики анемії було зниження рівня гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків та нижче 120 г/л у жінок. Матеріалом для дослідження послужила сироватка крові, яка зберігалася при t°C -70. Для визначення рівня трансферину, феритину, еритропоетину використовувався метод імуноферментного аналізу у лабораторії. Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 для Microsoft Windows. Для оцінки зв'язку між кількісними показниками використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень статистичної значущості р при проведенні всіх етапів дослідження вважали рівним 0,05.

### Результати та їх обговорення

Була проаналізована клінічна картина 78 хворих на анемію на тлі ВІЛ-інфекції. Більшість обстежених хворих, а саме 65 осіб (83,3 %), мали прояви астено-вегетативного синдрому. На загальну слабкість упродовж дня скаржилися 54 (83 %) особи, на швидку стомлюваність при звичайних фізичних навантаженнях – 32 (49,2 %) та на наростаюче зниження працездатності – 53 (81,5 %) пацієнта відповідно. Порушення сну у вигляді безсоння у нічний час, раннього пробудження чи поверхневого чутливого сну мало місце у 23 хворих (35,3 %).

У 42 (53,8 %) хворих зафіксовано періодичне короткочасне підвищення температури тіла до субфебрильного рівня переважно у вечірній час, що суб'єктивно не супроводжувалося порушенням самопочуття та минало мимовільно. Синдром гепатомегалії спостерігався у 31 (39,7 %) ВІЛ-інфікованого хворого. Пальпація ділянки правого підребер'я дозволила виявити у 31 (39,7 %) хворих тією чи іншою мірою збільшену печінку, а у 13 (16,6 %) осіб – ущільнену.

За результатами лабораторних досліджень було сформовано дві групи. Першу групу склали 46 хворих з АХЗ, яка була діагностована у хворих з рівнем феритину вище 100 нг/мл. До першої групи увійшли хворі з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз (14 хворих), у частини хворих відмічалась наявність опортуністичних та інших хронічних інфекцій (табл.1).

Таблиця 1.  
Клініко-лабораторні показники ВІЛ-інфікованих хворих з АХЗ та ЗДА

	Групи хворих		Р	Нормальні показники
	ЗДА Me [25%-75%]	АХЗ Me [25%-75%]		
Кількість хворих	32	46		
Вік	35 [27-37]	36 [25-35]	>0,05	
Стать, ч/ж	17/15	27/19	>0,05	
Рівень CD4+ у 1 мкл	350 [215-525]	194 [103-320]	0,001	800-1200
Хронічні у т.ч опортуністичні захворювання: Туберкульоз Вірусні гепатити Орофарингіальний кандидоз	3 (9,37%) 23 (71,8%) 6 (18,75%)	14 (30,4%) 25 (54,3%) 7 (15,2%)	>0,05 >0,05 >0,05	
Гемоглобін, г/л	92 [70-110]	104 [90-112]	0,11	120-140 (жен.) 130-160 (муж.)
Ферритин, нг/мл	6,45 [2,4-10,3]	264,2 [68,6-422,5]	0,000	13-150 (жен.) 30-400 (муж.)
Сироваткове залізо, Км/л	5,3 [2,2-8,93]	7,5 [4,75-10,3]	0,028	5,83-34,5
ЗССС, мкМ/л	50,2 [42,5-61,4]	42,95 [35,1-56,5]	0,028	48,8-71,6
КНТ, %	0,092 [0,05-0,15]	0,18 [0,12-0,2]	0,00006	20-55
Еритропоетин, МО/л	32,3 [15,81-132,9]	14,82 [6,9-32,29]	0,078	4,3-29,0

р – статистична значущість різниці між показниками у групах АХЗ та ЗДА

До складу другої групи 32 хворих увійшли пацієнти із залізодефіцитною анемією (ЗДА), яка також була діагностована при зниженні ферритину нижче 30 нг/мл, також у всіх хворих цієї групи відмічалось зниження рівня сироваткового заліза, мікро- та анізоцитоз еритроцитів. У 7 жінок цієї групи в анамнезі відмічалися випадки гіперменореї. Контрольну групу склали 21 відносна здорова людина. При вивченні результатів лабораторних досліджень у І-ї групи до якої увійшли ВІЛ-інфіковані хворі з АХЗ, реєструвалися нижчі показники рівня CD4+ клітин ніж у ВІЛ-інфікованих хворих з ЗДА. Рівень гемоглобіну в обох групах статистично не відрізнявся. Також в обох групах відмічалися досить низькі показники сироваткового заліза та КНТ, що відображає дефіцит функціонального заліза. Більш значне зниження зазначених вище показників було характерно для ІІ групи з ЗДА. Також у хворих цієї групи були виявлені більш високі показники ОЗСС та низький рівень ферритину у порівнянні з І групою – АХЗ (табл.1). Враховуючи зазначене вище, можна сказати, що показники феррокинетики в обох групах були типові для даних двох видів анемії.

При вивченні рівня еритропоетину встановлено, що останній перевищував максимальний референтний показник (29 Мод/мл) у 12 (26%) хворих з АХЗ та 5 (15,6%) хворих з ЗДА. У хворих, які увійшли у ІІ групу, а саме у хворих з ЗДА, показники ЕПО були дещо вищі ніж у хворих І групи (з АХЗ). В ході дослідження нами було виявлено сильний негативний зв'язок гемоглобіну з ЕПО не тільки у групі з ЗДА, а також у групі з АХЗ, однак для групи ЗДА характерна більша

сила зв'язку. Причому виявлена залежність зберігається і при стратифікації хворих за тяжкістю анемії: у хворих з АХЗ середнього ступеня важкості та важкою формою (рівень гемоглобіну <90 г/л)  $r = -0,5$ ;  $p = 0,0003$ ; у групі з рівнем гемоглобіну  $\geq 90$  г/л –  $r = -0,3$ ;  $p = 0,024$ . Для хворих з тяжкою формою ЗДА  $r = -0,9$ ;  $p = 0,034$ ; з рівнем гемоглобіну  $\geq 90$  г/л –  $r = -0,45$ ;  $p = 0,0037$ .

Висновки: проведене нами дослідження дозволило визначити, що вирішальну роль у розвитку АХЗ у хворих з ВІЛ-інфекцією відіграє цитокін – опосередковане зниження чутливості клітин кісткового мозку до ЕПО та активація процесів апоптозу клітин-попередників еритроцитів. Таким чином, для ВІЛ-інфікованих хворих з анемією хронічного захворювання характерна адекватна відповідь еритропоетин-продукуючих клітин на зниження гемоглобіну.

### Література

1. Semba R.D. The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS / R.D. Semba, B.K. Martin, J.H. Kempen [et al.] // Arch Intern Med. – 2005. – V.165. – P.2229-2236.
2. Степанова Е.Ю. Вероятность развития анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.Ю. Степанова, Г.Р. Хасанова, В.А. Анохин [та ін.] // Инфекционные болезни – 2010. – №8(3). – С.9-12.
3. Feelders R.A. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients / R.A. Feelders, G. Vreugdenhil, A.M. Eggermont [et al.] // Eur J Clin Invest. – 1998. – Vol. 28. – P.520-527.
4. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P.1011-1023.
5. Theurl I. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease / I. Theurl, V. Mattle, M. Seifert et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 10. – P.4142-4148.
6. Ludwiczek S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells / S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl, G. Weiss // Blood. – 2003. – Vol.101. – P.4148

7. Mocroft A. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe / A. Mocroft, O. Kirk, S.E. Barton [et al.] // EuroSIDA study group. AIDS. — 1999. — V.13(8) — P.943–950.
8. Redd A.D. Effects of HIV type 1 infection on hematopoiesis in Botswana / A.D. Redd, A. Avalos, K. Phiri, M. Essex // AIDS Res Hum Retroviruses. — 2007. — V.23(8). — P.996–1003.
9. Wang Z. HIV-1 suppresses erythropoietin production in vitro / Z. Wang, M.A. Goldberg, D.T. Scadden // Exp Hematol. — 1993. — V.5 — P.683–688.
10. Herault O. All-trans retinoic acid prevents apoptosis of human marrow CD34+ cells deprived of haematopoietic growth factors / O. Herault, J. Domenech, M.T. Georget [et al.] // Br J Haematol. — 2002. — V.118(1). — P.289–295.
11. Tagoe D. in a case control study of " profiling hematological changes in HIV patient attending fevers clinic" at the central regional hospital in Cape Coast Ghana , over a six month period when sample size n=150 / D.Tagoe [et al.] // Archives of applied science research — 2011. — V.3(5) — P.326–33.
12. Burbano S. Thrombocytopenia in HIV disease clinical Relevance Physiopathology and anagement / S.Burbano // Curr. Medi. Chem. — 2008. — V.3 — P.365–376.
13. Evans R.H. Baillieres best tract res "Hematological aspect of HIV infection." / Evans RH Scadden DT, Harvard Medical School, Boston USA // Clinical heamatol. - 2000. - V.13(2). — P.215–30.
14. Wanchu A. Profile of heamatological abnormality of Indian HIV infected individual in PGI Chandigarh over a period of 2 years from 2007-09 India when sample size n=200. In this study also show anaemia is most common hematological finding in HIV positive cases / A.Wanchu [et al.] // BMC blood disorders — 2009. - №10. — P.1186–1417.
4. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 352, № 10. — R.1011–1023.
5. Theurl I. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease / I. Theurl, V. Mattle, M. Seifert et al. // Blood. — 2006. — Vol. 107, № 10. — P.4142–4148.
6. Ludwiczek S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells / S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl, G. Weiss // Blood. — 2003. — Vol.101. — P.4148
7. Mocroft A. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe / A. Mocroft, O. Kirk, S.E. Barton [et al.] // EuroSIDA study group. AIDS. — 1999. — V.13(8) — R.943–950
8. Redd A.D. Effects of HIV type 1 infection on hematopoiesis in Botswana / A.D. Redd, A. Avalos, K. Phiri, M. Essex // AIDS Res Hum Retroviruses. — 2007. — V.23(8). — R.996–1003.
9. Wang Z. HIV-1 suppresses erythropoietin production in vitro / Z. Wang, M.A. Goldberg, D.T. Scadden // Exp Hematol. — 1993. — V.5 — R.683–688.
10. Herault O. All-trans retinoic acid prevents apoptosis of human marrow CD34+ cells deprived of haematopoietic growth factors / O. Herault, J. Domenech, M.T. Georget [et al.] // Br J Haematol. — 2002. — V.118(1). — R.289–295.
11. Tagoe D. in a case control study of " profiling hematological changes in HIV patient attending fevers clinic" at the central regional hospital in Cape Coast Ghana , over a six month period when sample size n=150 / D.Tagoe [et al.] // Archives of applied science research — 2011. — V.3(5) — R.326–33.
12. Burbano S. Thrombocytopenia in HIV disease clinical Relevance Physiopathology and anagement / S.Burbano // Curr. Medi. Chem. — 2008. — V.3 — P.365–376.
13. Evans R.H. Baillieres best tract res "Hematological aspect of HIV infection." / Evans RH Scadden DT, Harvard Medical School, Boston USA // Clinical heamatol. - 2000. - V.13(2). — P.215–30.
14. Wanchu A. Profile of heamatological abnormality of Indian HIV infected individual in PGI Chandigarh over a period of 2 years from 2007-09 India when sample size n=200. In this study also show anaemia is most common hematological finding in HIV positive cases / A.Wanchu [et al.] // BMC blood disorders — 2009. - №10. — P.1186–1417.

## References

1. Semba R.D. The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS / R.D. Semba, B.K. Martin, J.H. Kempen [et al.] // Arch Intern Med. — 2005. — V.165. — P.2229–2236.
2. Stepanova E.Ju. Verojatnost' razvitiya anemii u pacientov s VICH-infekciej / E.Ju. Stepanova, G.R. Hasanova, V.A. Anohin [ta in.] // Infekcionnye bolezni — 2010. - №8(3). — S.9–12.
3. Feelders R.A. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients / R.A. Feelders,

## Реферат

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Кузнецова А.А., Анциферова Н.В., Гаврилов А.В., Соломенник Г.А., Синенко Т.А.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, воспаление, эритропоэтин, гемоглобин.

Проведена оценка уровня эритропоэтина у больных на анемию на фоне ВИЧ-инфекции. В обследование было включено 78 пациентов с ВИЧ-инфекцией (46 – с анемией хронического заболевания (АХЗ) и 32 – с железодефицитной анемией (ЖДА). Определялся уровень эритропоэтина, трансферрина, ферритина, сывороточного железа. При изучении лабораторных показателей была установлена сильная негативная корреляционная связь гемоглобина с эритропоэтином не только в группе с ЖДА, но и в группе с АХЗ. В группе с АХЗ выявлены достоверно выше показатели ферритина и относительно низкий уровень негативного белка острой фазы – трансферрина. Таким образом, для анемии хронического заболевания на фоне ВИЧ-инфекции характерен адекватный ответ эритропоэтин – продуцирующих клеток на снижение гемоглобина.

## Summary

EVALUATION OF ERYTHROPOIETIN LEVELS IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH ANEMIA

Kuznetsova A.A., Anciferova N.V., Havrilov A.V., Solomennik G.A., Synenko T.A.

Key words: HIV infection, inflammation, erythropoietin, hemoglobin.

This paper presents the evaluation of the erythropoietin level in HIV-positive patients with anemia. The survey included 78 patients with HIV infection, 46 of them were diagnosed to have anemia of chronic disease (ACRD) and 32 had iron deficiency anemia (IDA). We determined the levels of erythropoietin, transferrin, ferritin, serum iron. The analysis of laboratory parameters showed strong negative correlation between hemoglobin and erythropoietin not only in the group with IDA, but in the group of ACRD. The group of ACRD demonstrated significantly higher level of ferritin and the relatively low level of a negative acute phase protein, transferrin. Thus, anemia of chronic disease associated with HIV infection demonstrates typically adequate response of erythropoietin-producing cells to the haemoglobin decrease.