

УДК: [616.98:578.828ВІЛ+616.24-002.5]-078:57.083.3

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.113312

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЕРИТРОПОЕЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ТБ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ

© А. А. Кузнєцова, В. М. Козько, К. В. Юрко, А. В. Гаврилов, Т. В. Синенко

Метою роботи було визначення показників еритропоезу у ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ в залежності від ступеня тяжкості анемії. Встановлено достовірно низький рівень еритропоетину у ВІЛ-інфікованих осіб та достовірно вищий рівень еритропоетину у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ при анемії з середнім та тяжким перебігом

Ключові слова: анемія, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ТБ, еритропоетин, порушення еритропоезу

1. Вступ

На сьогодні епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні досягла найнебезпечніших у Європі масштабів. За офіційними даними Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» станом на 2017 рр. в країні зареєстровано 266792 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 75097 випадків СНІДу та 35526 смертей від СНІДу [1]. Але офіційні дані не відображають реального масштабу епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні, зокрема кількість людей, інфікованих ВІЛ [2]. Уже на початку епідемії ВІЛ-інфекції з'явилися повідомлення про те, що серед гематологічних порушень, які нерідко реєструються у ВІЛ-інфікованих осіб, найчастіше виявляється анемія, яку діагностують приблизно у 30 % осіб на початковій безсимптомній стадії інфекції, до 80–90 % протягом всієї хвороби [4]. Отже, анемія це стан який погіршує якість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

2. Обґрунтування дослідження

Туберкульоз є однією з найчастіших опортуністичних інфекцій, що розвиваються у ВІЛ-позитивних осіб. В даний час спостерігається стабілізація епідемії туберкульозу в Україні. Але залишаються вкрай актуальними проблеми ко-інфекції ВІЛ/ТБ, мультирезистентного туберкульозу. Діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів представляє певні труднощі у зв'язку з атипичним перебігом туберкульозного процесу на тлі важкого імунodefіциту, відсутністю досвіду ведення хворих на позалегеновий туберкульоз, відсутністю доступу до сучасних методів діагностики. Частота позалегенових форм туберкульозу у імункомпетентних пацієнтів становить від 10 до 20 %, у ВІЛ-інфікованих – від 30 до 70 %. Згідно з даними офіційної статистики, в Україні позалегеновий туберкульоз в структурі ТБ становить лише 8,9 %, що пов'язано з недостатньою діагностикою (внаслідок особливостей клінічного перебігу і патоморфологічних процесів в тканинах) [3].

Частота виявлення туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в розвинених країнах Європи

становить 5–15 %, а в країнах з високим тягарем туберкульозу (до яких відноситься і Україна) – 30–50 %. Тобто в Україні кожен другий ВІЛ-інфікований ризикує захворіти на туберкульоз. Смертність хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ залишається високою і в Україні становить 70–85 %, незважаючи на те, що міжнародний досвід показує можливість зниження цього показника до 30–40 % [4].

З ВІЛ-інфекцією асоційовані чисельні порушення еритропоезу. У 70–80 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів виникає анемія, причому вже на безсимптомній стадії хвороби цей показник дорівнює приблизно 30 % випадків [5, 6]. Досліджень ПЕ у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ обмаль. Встановлено, що у дорослих осіб, інфікованих туберкульозом, анемія тісно корелює із ВІЛ-інфікуванням, проте не залежить від соціально-економічного статусу [7]. З огляду на це анемію розглядають як ризик-фактор у плані захворюваності та смертності від обох інфекцій та наголошують на доцільності надавати корекції анемії значної уваги.

Поєднання ТБ і ВІЛ-інфекції – два взаємодіючі і взаємообтяжуючі захворювання. Так ПЕ, а саме анемія частіше розвивається у випадках масивного ураження легень (деструктивний туберкульоз), або при позалегеновому процесі. Великою проблемою у хворих із захворюваннями, які асоціюються з хронічною активацією імунної системи, у тому числі аутоімунні захворювання, пухлини, сахарний діабет, ВІЛ-інфекція є анемія хронічного запалення або анемія запалення [8].

В основі розвитку анемії запалення полягає комплексна взаємодія білків гострої фази, цитокінів і клітин імунної системи, що приводить до порушення гомеостазу заліза, процесів дозрівання і гібелі еритроцитів та їх попередників [9]. Цитокіном, який грає провідну роль у регулюванні еритропоезу є еритропоетин (ЕРО) – це білок, який синтезується у інтерстичії нирок відповідь на гіпоксію [10].

Таким чином, вплив ВІЛ як моноінфекції так і ко-інфекції ВІЛ/ТБ на показники еритропоезу в організмі хворих потребують подальшого вивчення.

3. Мета дослідження

Оцінка показників еритропоезу у хворих з анемією на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ для визначення тяжкості перебігу захворювання.

4. Матеріали і методи дослідження

За період з 2013 по 2016 роки було досліджено 124 хворих які перебували 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 і ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Критерієм діагностики анемії було зниження рівня гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків та нижче 120 г/л у жінок. Загальні критерії вилучення пацієнтів з дослідження: онкологічна та аутоімунна патологія за виключенням саркоми Капоши; вагітність; споживання ін'єкційних наркотиків на час дослідження; хронічна ниркова недостатність; високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) з використанням зидовудину; протитуберкульозна терапія з використанням лінезоліду.

Всі хворі були рандомізовані на дві групи випадковим чином: основну групу склало 62 ВІЛ-інфіковані особи з анемією, з них жінок – 21, чоловіків – 41, середній вік – $34,1 \pm 1,9$. Критерії вилучення пацієнтів з основної групи: наявність вірусних гепатитів, ураження головного мозку, наявність туберкульозу. До групи порівняння увійшло 62 хворих (жінок – 22, чоловіків – 40, середній вік – $39,1 \pm 1,6$) на анемію на тлі ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (з них ВДТБ – 39 хворих, 23 хворих з МРТБ). Критерії вилучення пацієнтів з групи порівняння: наявність генералізації туберкульозного процесу. Вік хворих в обох групах склав від 31 до 47 років. До контрольної групи було залучено 32 здорові особи (мешканці м. Харкова) віком від 20 до 60 років. Серед них 17 жінок і 15 чоловіків, середній вік становив $35,8 \pm 1,9$ рр.

Матеріалом для дослідження послужила сироватка крові, яка зберігалася при -70 °С. Загальний аналіз крові – кількісне визначення гематологічних параметрів шляхом дослідження мазку крові. Матеріалом для дослідження була венозна кров обстежених хворих, яку забирали з ліктьової вени у кількості 2 мл у ранковій години натщесерце. Обчислювали показники крові, що вказують на наявність анемії (RBC, Hb, MCV, MCH, MCHC) методом точної цитофлуорометрії з використанням лазерних напівпровідників та гідродинамічної фокусировки. Для визначення рівня еритропоетину використовувався метод імуноферментного аналізу на аналізаторі Immulite-2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc) (США) із застосуванням тест-системи “Immulite (Siemens)” у лабораторії «СІНЕВО». Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 для Microsoft Windows. Достовірні відмінності між середніми величинами (p) розраховували за допомогою t-критерію

Стьюдента. Критичний рівень статистичної значущості p при проведенні всіх етапів дослідження вважали рівним 0,05.

5. Результати дослідження

При аналізі клінічної картини звертало на себе увагу, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ переважали прояви гарячкового (76,3 %), астено-вегетативного (74,5 %) синдромів, ознаки лімфаденопатії (71,8 %), метаболічної інтоксикації (69,1 %), бронхо-легеневого (64,5 %), анемічного (62,7 %) синдромів і гепатомегалія (60,9 %). Рідше у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ спостерігалися ознаки сідеропенічного синдрому (32,7 %). Тоді як у ВІЛ-інфікованих осіб переважали ознаки сідеропенічного (64,5 %), рідше спостерігалися астено-вегетативного (57,2 %) синдромів, ознаки лімфаденопатії (46,3 %) і гепатомегалія (42,7 %), а також прояви гарячкового (35,4 %), бронхо-легеневого (34,5 %), анемічного (33,6 %), синдромів і синдрому метаболічної інтоксикації (29,1 %).

Аналіз стану лабораторних показників виявив, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ достовірно частіше визначаються порушення еритропоезу. Показники Hb в обох групах відповідали анемії легкого ступеня (концентрація Hb 91–119 г/л у жінок і 91–129 г/л у чоловіків) у 40 (64,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб і 32 (51,6 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, анемію середнього (рівень Hb 71–90 г/л) і тяжкого (вміст Hb 70 г/л і менше) ступеня було виявлено у 14 (22,5 %) і 8 (12,9 %) ВІЛ-інфікованих осіб та в 20 (32,3 %) і 10 (16,1 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ відповідно. У ВІЛ-інфікованих виявляється мікро- або нормоцитарна анемія нормохромного характеру у 43 (69,3 %) і 19 (30,6 %) відповідно. Тоді як, у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ частіше спостерігається нормо- або макроцитарна анемія у 39 (62,9 %) і 15 (24,2 %) хворих відповідно та носила гіпохромний характер, мікроцитарна анемія спостерігалась лише у 8 (12,9 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (табл. 1).

Наступним етапом дослідження було вивчення вмісту еритропоетину у хворих на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ в залежності від ступеня тяжкості анемії. Середній вміст ЕРО у ВІЛ-інфікованих осіб з анемією I ступеня тяжкості дорівнював $23,4 \pm 2,5$ мОд/мл і не мав достовірної різниці від контрольного ($p > 0,05$), тоді як вміст ЕРО у ВІЛ-інфікованих осіб з анемією III ступеня тяжкості дорівнював $14,3 \pm 1,5$ мОд/мл відповідно і був достовірно нижчим ніж у контрольній групі та групі порівняння ($p < 0,001$). Аналіз вмісту ЕРО у сироватці крові ко-інфікованих хворих показав, що його вміст у обстежених хворих з анемією I, II та III ступеня тяжкості був достовірно підвищений $135,8 \pm 38,7$, $203,7 \pm 58,3$ та $330,1 \pm 127,2$ мОд/мл відповідно проти аналогічного значення у контрольній групі і ВІЛ-інфікованих осіб ($23,7 \pm 1,12$ мОд/мл і $21,4 \pm 1,89$ мОд/мл, $p < 0,001$) аж у 8 разів.

Таблиця 1

Показники еритропоезу у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ залежно від ступеня тяжкості анемії (M±m)

Показники	Групи хворих						Контрольна група (n=32)
	ВІЛ (n=62)			ВІЛ/ТБ (n=62)			
	Ступень тяжкості анемії						
	I (n=40)	II (n=14)	III (n=8)	I (n=32)	II (n=20)	III (n=10)	
Hb (г/л)	103,9±1,3*** ¹	84,4±1,5*** ¹	54±1,8*** ¹	106,4±1,4*** ⁰	79,6±1,4*** ⁰	57,1±5,2*** ⁰	126,4±2,5
RBC (10 ¹² /л)	3,75±0,1** ¹	3,14±0,2*** ¹	2,79±0,3*** ¹	3,6±0,1*** ⁰	3,0±0,1*** ⁰	2,06±0,2*** ⁰⁰⁰	4,1±0,3
MCV (fL)	252,5±15,3*** ³	91,7±5,9* ¹	84,3±11,9* ³	93,9±2,3* ⁰	87,2±2,8* ⁰	103,2±8,9*** ⁰⁰	85±3,4
MCH (пг)	32,3±0,5* ¹	28,1±1,4* ¹	24,2±5,8* ¹	30,4±0,7* ⁰	26,5±0,9* ⁰	28,2±2,6* ⁰	29,5±2,7
MCHC (г/дл)	340,9±4,8* ¹	311,7±10,1* ¹	271,6±8,3* ¹	326,3±5,4* ⁰	306,5±9,1* ⁰	286,1±22,9*** ⁰⁰	328±3,5
EPO (МО/л)	23,4±2,5* ³	16,5±3,4* ³	14,3±1,5*** ³	135,8±38,7*** ⁰⁰⁰	203,7±58,3*** ⁰⁰⁰	330,1±127,2*** ⁰⁰⁰	23,7±1,12

Примітка: M±m – середній показник та похибка середньої. За наявності достовірних відмінностей від показників: у контролі: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; з I групою: – p<0,05; – p<0,01; °°° – p<0,001; з II групою: ¹ – p<0,05; ² – p<0,01; ³ – p<0,001

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані дані частково узгоджуються з результатами дослідження [11], що вказували на першорядне значення проявів сідеропенічного, астено-вегетативного синдромів, тоді як анемічний, бронхо-легеневий синдроми та синдром метаболічної інтоксикації зустрічалися з низькою частотою. У хворих на ко-інфекцію всі зазначені синдроми зустрічалися частіше, достовірно частіше спостерігалися прояви анемічного синдрому. Результати первинного обстеження дають підставу вважати, що нашарування ТБ на ВІЛ-інфекцію призводить до поглиблення клінічних симптомів і сприяє більш тяжкому перебігу хвороби.

Отримані результати співпадають з даними деяких авторів, які вивчали порушення еритропоезу на тлі хронічного захворювання. Так автори [12], доводять, що хронічні захворювання, одним з котрих є туберкульоз супроводжується анемія хронічного захворювання патогенез якої складається з п'яти патофізіологічних механізмів: вплив прозапальних цитокінів, гепсидину, низькою продукцією еритропоетину, скороченням тривалості життя еритроциту а також пригнічення еритропоезу.

Однак у своєму дослідженні Долгов В. В. виявив, що у хворих з АХЗ відмічається неадекватно

низький рівень еритропоетину, що не зовсім співпадає з результатами нашого дослідження [13]. Порівнюючи отримані результати аналізу крові на вміст еритропоетину встановлено, що у ВІЛ-інфікованих осіб з анемією III ступеня тяжкості вміст еритропоетину достовірно нижчий, тоді як у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ цей показник підвищений аж у 8-м разів.

Таким чином, підвищений рівень ЕРО у хворих на анемію на тлі ко-інфекції ВІЛ/ТБ слід розцінювати, як цитокін, який загальмовує елімінацію збудника і являє собою предиктором прогресування захворювання.

7. Висновки

1. У ВІЛ-інфікованих осіб з анемією III ступеня тяжкості вміст ЕРО дорівнював 14,3±1,5 МОд/мл, що достовірно нижче ніж у контрольній групі та групі порівняння (p<0,001)

2. Вмісту ЕРО у сироватці крові хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ з анемією I, II та III ступеня тяжкості був достовірно підвищений 135,8±38,7, 203,7±58,3 та 330,1±127,2 МОд/мл відповідно проти аналогічного значення у контрольній групі і ВІЛ-інфікованих осіб (23,7±1,12 МОд/мл і 21,4±1,89 МОд/мл, p<0,001) аж у 8 раз.

Література

1. Мухтаров, Д. З. Особенности клинического течения и повышение эффективности лечения туберкулеза лёгких у женщин фертильного возраста с наличием железодефицитной анемии [Текст] / Д. З. Мухтаров, Р. А. Султанова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. – Т. 86, № 12. – С. 45–50.
2. Попова, А. А. Клинико-патогенетическое значение динамики иммунологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. А. Попова. – М., 2010. – 22 с.
3. Николаева, О. Д. Внегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных [Текст] / О. Д. Николаева // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3. – С. 75–78.
4. Процюк, Р. Г. Актуальні питання ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ/СНІД в Україні [Текст] / Р. Г. Процюк // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1. – С. 84–92.

5. McLean, E. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005 [Text] / E. McLean, M. Cogswell, I. Egli, D. Wojdyla, B. de Benoist // Public Health Nutrition. – 2008. – Vol. 12, Issue 04. – P. 444. doi: 10.1017/s1368980008002401
6. Justice, A. C. Predictive Accuracy of the Veterans Aging Cohort Study Index for Mortality With HIV Infection [Text] / A. C. Justice, S. P. Modur, J. P. Tate, K. N. Althoff, L. P. Jacobson, K. A. Gebo et. al. // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2013. – Vol. 62, Issue 2. – P. 149–163. doi: 10.1097/qa.0b013e31827df36c
7. Means, R. T. Recent developments in the anemia of chronic disease [Text] / R. T. Means // Curr Hematol Rep. – 2003. – Vol. 2, Issue 2. – P. 116–121.
8. Deeks, S. G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy [Text] / S. G. Deeks // Top HIV Med. – 2009. – Vol. 17, Issue 4. – P. 118–123.
9. Weiss, G. Anemia of Chronic Disease [Text] / G. Weiss, L. T. Goodnough // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, Issue 10. – P. 1011–1023. doi: 10.1056/nejmra041809
10. Theurl, I. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease [Text] / I. Theurl // Blood. – 2006. – Vol. 107, Issue 10. – P. 4142–4148. doi: 10.1182/blood-2005-08-3364
11. Абросимова, А. А. Влияние антиретровирусной терапии на уровень гемоглобина у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / А. А. Абросимова, Г. Р. Хасанова, В. А. Анохин и др. // Матер. межрегион. науч.-практ. конф. «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». – Казань, 2011. – С. 43.
12. Гончарик, И. И. Наследственный гемохроматоз [Текст] / И. И. Гончарик // Медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 18–20.
13. Долгих, Т. И. Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами [Текст] / Т. И. Долгих, В. А. Черешнев, О. И. Назарова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 1. – С. 35–38.

Дата надходження рукопису 25.08.2017

Кузнєцова Анастасія Анатоліївна, асистент, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Героїв Сталінграду, 160, м. Харків, Україна, 69096
E-mail: nastioshka30@yahoo.com

Козько Володимир Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Героїв Сталінграду, 160, м. Харків, Україна, 69096
E-mail: kozko@ukr.net

Юрко Катерина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Героїв Сталінграда, 160, м. Харків, Україна, 69096
E-mail: kateryna_2008@mail.ru

Гаврилов Анатолій Вікторович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Героїв Сталінграда, 160, м. Харків, Україна, 69096
E-mail: gaan@ukr.net

Синенко Тетяна Олександрівна, заступник головного лікаря з лікувальної роботи, КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня № 1», пр. Новобаварський, 26, м. Харків, Україна, 61071
E-mail: tsylenko@ukr.net