

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.89:616.4

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Г.Канестри

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

© В.Г.Канестри, 2017 г.

В данном обзоре представлены основные патологические состояния системы кроветворения, возникающие у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, которые связаны как с основным заболеванием, так и со вторичными и сопутствующими заболеваниями (вирусными гепатитами, микобактериальной, герпесвирусной, цитомегаловирусной инфекциями, пневмоцистной пневмонией, грибковыми и онкологическими заболеваниями), а также целым рядом лекарственных препаратов, часто применяемых у этой категории больных. В статье описаны возможные механизмы гематологических нарушений, наиболее адекватные и полные методы диагностики самих нарушений и причин, их вызвавших. Рассмотрены основные клинические симптомы, сопровождающие эти состояния, а также изложены возможные пути и варианты коррекции. В публикации использованы данные когортных, крупных рандомизированных международных исследований и результаты, полученные отечественными авторами.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, гематологические нарушения.

DISORDERS OF HEMOPOIESIS IN HIV PATIENTS

V.G.Kanestri

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

This review presents the main pathological conditions of the hematopoietic system that occur in patients with HIV infection, which are associated with both the main disease and secondary diseases and comorbidity (viral hepatitis, mycobacterial, herpes, cytomegalovirus infections, pneumocystis pneumonia, fungal and oncological diseases), as well as a number of medications often used in this category of patients. The article describes possible mechanisms of hematological disorders, the most adequate and complete methods for diagnosing this disorders and the causes of them. The main clinical symptoms accompanying these conditions are considered, as well as possible ways and variants of correction. The publication uses data from cohort, large randomized international studies and results obtained by domestic authors.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, hematological disorders.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-7-15>

При всем многообразии факторов и причин, способствующих развитию нарушений системы кроветворения у больных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), можно выделить две основные группы.

1. Нарушения, обусловленные ВИЧ-инфекцией, вторичными и сопутствующими заболеваниями. До наступления эры высокоактивной антиретровирусной терапии гематологические нарушения, включающие анемию, нейтропению и тромбоцитопению, были основной проблемой, но и сейчас часто встречаются в связи с поздним назначением

антиретровирусной терапии (АРВТ) у большого числа пациентов. На продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции дисбаланс иммунной системы может приводить к развитию панцитопении [1]. По данным литературы, у больных, не получающих лечение, частота анемии (гемоглобин менее 100 г/л) составляет 11,9%, нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1300 клеток/мл) — 4,3%, тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 120 тыс./мкл) — 7,2% [2]. У ВИЧ-инфицированных женщин распространенность анемии выше, чем у мужчин [3]. При присоединении опор-

тунистических инфекций частота подобных нарушений возрастает в несколько раз [4].

Описано несколько механизмов развития указанных патологических состояний. С одной стороны, ВИЧ-инфекция и некоторые вторичные заболевания (*Micobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, парвовирус В19, цитомегаловирус, грибковые инфекции) могут подавлять эритропоэз, тромбоцитопоэз и в меньшей степени лейкопоэз посредством инфильтрации костного мозга, высвобождения воспалительных цитокинов и сокращения продукции гемопоэтических факторов роста, а также прямым цитопатическим воздействием на гемопоэтические клетки-предшественники, что приводит к недостаточной выработке зрелых клеток крови [5–7]. Поэтому частота анемии, нейтропении и тромбоцитопении возрастает при прогрессировании ВИЧ-инфекции и снижении иммунитета. При анализе данных 32 867 ВИЧ-инфицированных пациентов, получивших медицинскую помощь с 1990 по 1996 год в государственных и частных клиниках и больницах в 9 городах США, снижение гемоглобина наблюдали у 12,1% больных без синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) с количеством CD4+ лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл, или процентным их содержанием менее 14%, и у 36,9% больных со СПИД-индикаторными и оппортунистическими заболеваниями, в то время как у пациентов с высоким иммунным статусом анемия развивалась только в 3,2% случаев [8].

С другой стороны, происходит нарушение регуляции иммунной системы, приводящее к разрушению или угнетению гемопоэтических клеток и продукции аномальных иммуноглобулинов [9].

Депрессия или неэффективность эритропоэза при ВИЧ-ассоциированной анемии сопровождается низким количеством ретикулоцитов. Часто при исследовании костного мозга не обнаруживают специфических гистопатологических изменений, но отмечается возрастание количества эритроидных клеток-предшественников на фоне дисэритропоэза различной степени тяжести [4].

ВИЧ-ассоциированная анемия наиболее приближена к анемии хронического заболевания. Одним из главных механизмов развития такой анемии является перераспределение железа, которое недостаточно используется для эритропоэза, а поступает главным образом в запас в виде ферритина [5]. В результате развития инфекционного воспалительного процесса происходит активация макрофагов,

синтез ими интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, влияющих на метаболизм железа с последующим возникновением железодефицитного эритропоэза и анемии. В развитии анемии при воспалении могут иметь значение снижение чувствительности эритроидных клеток к эритропоэтину и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов [10].

При некоторых состояниях (например, саркома Капоши, лимфома желудочно-кишечного тракта, злоупотребление алкоголем, геморрагический гастрит, различные инфекционные энтероколиты) имеет место нарушение обмена железа или дефицит железа от хронической кровопотери [11]. Дефицит витамина В₁₂ встречается у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов, что приводит к нарушениям метаболизма В₁₂-связывающих белков, снижению транспорта В₁₂ в сыворотке крови и аномальному поглощению витамина В₁₂ у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией [12]. В отличие от витамина В₁₂, дефицит фолиевой кислоты редко встречается у больных с ВИЧ-инфекцией, в основном он связан с недостаточным поступлением пищи на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции.

Всемирная организация здравоохранения определяет анемию, как снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л — у женщин и менее 130 г/л — у мужчин [13].

Клинические проявления анемии у больных с ВИЧ-инфекцией не отличаются от неинфицированных лиц. Ранние симптомы анемии возникают уже при незначительном снижении уровня гемоглобина до 100–120 г/л и влияют на функциональное состояние, проявляясь усталостью, слабостью, одышкой при физической нагрузке, замедлением мнестико-интеллектуальной деятельности. При снижении уровня гемоглобина менее 90 г/л появляются поздние симптомы, включающие тахикардию, одышку в покое, сильную утомляемость, стенокардию, застойную сердечную недостаточность и даже спутанность сознания.

Корреляционная связь между анемией и снижением выживаемости у больных с ВИЧ-инфекцией была продемонстрирована в наблюдательных исследованиях и клинических испытаниях начиная с середины 1980-х годов [14]. Наиболее выраженная зависимость отмечалась при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Анализ данных когорты EuroSIDA показал, что самый высокий риск смерти (относительный риск 7,1) наблюдался при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, тем не менее, он

оставался повышенным и при уровне гемоглобина 80–140 г/л (относительный риск 2,2) [15]. Мета-анализ данных 10 когортных исследований у больных с ВИЧ-инфекцией, впервые начинающих АРВТ, выявил тесную связь между исходной анемией (до начала АРВТ) и смертностью. Так, относительный риск смерти возрастал с 1,42 (95%-ный доверительный интервал: 1,17–1,73) для больных с легкой формой анемии (гемоглобин 110–130 г/л — у мужчин и 100–120 г/л — у женщин) до 5,26 (95%-ный доверительный интервал: 3,55–7,81) у пациентов с уровнем гемоглобина менее 80 г/л [16]. Это свидетельствует о высоком прогностическом значении анемии, в том числе у пациентов, получающих АРВТ.

Лейкопения является частым следствием ВИЧ-инфекции и развивается у 75% пациентов со СПИДом. Снижение лейкоцитов может свидетельствовать о поражении как лимфоидного, так и миелоидного ростков крови [4]. В случае СПИДа наиболее часто имеет место лимфопения (75%), а нейтропения обнаруживается только у 10–30% пациентов с ранними клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и у 50% пациентов со СПИДом [17, 18].

Хотя антитела к антигенам нейтрофилов обнаруживают у 32% больных СПИДом, присутствие этих антител не коррелирует с наличием или отсутствием нейтропении. Вместе с уменьшением абсолютного числа нейтрофилов были обнаружены диспластические изменения миелоидных клеток периферической крови и костного мозга, функциональные дефекты способности гранулоцитов к фагоцитозу и элиминации внутриклеточных микроорганизмов, а также снижение продукции эндогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [4].

В литературе приводится мало данных относительно риска бактериальной инфекции, связанного с низким абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) при ВИЧ-инфекции. Несмотря на повышение вероятности госпитализации с тяжелыми бактериальными инфекциями у пациентов с АЧН < 1000 клеток/мл [19] даже среди ВИЧ-инфицированных пациентов с АЧН < 500 клеток/мл абсолютный риск развития бактериальной инфекции остается на низком уровне (3–5 случаев инфекции на 100 человеко-месяцев) [20].

В отличие от анемии и лейкопении, которые обычно наблюдаются при прогрессировании ВИЧ-инфекции, тромбоцитопения разной степени (от умеренной до выраженной) может встречаться

на любой стадии заболевания и часто бывает ее первым гематологическим проявлением. Тромбоцитопения характерна для 3–8% пациентов на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции и для 30–45% пациентов со СПИДом. У больных с ВИЧ-инфекцией может наблюдаться снижение продолжительности жизни тромбоцитов, изменение цитокинов и факторов роста, а также наличие циркулирующих и связанных с тромбоцитами иммунных комплексов и антитромбоцитарных антител [4]. Некоторые авторы показывают, что одной из причин недостаточности образования тромбоцитов может быть повышение чувствительности мегакариоцитов к ВИЧ [21]. Описанные иммунные процессы способствуют разрушению тромбоцитов и продукции аномальных иммуноглобулинов [9]. В ряде работ говорится о снижении абсолютного количества тромбоцитов и их функциональной активности у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами В и С [22].

В основном назначение АРВТ способствует восстановлению количества тромбоцитов [10]. Так, на фоне увеличения количества CD4+ клеток и низкой вирусной нагрузки количество тромбоцитов повышается через 3 месяца в среднем на 18–45 тыс. клеток/мкл [2, 23, 24].

Как правило, клинические проявления в виде повышенной кровоточивости слизистых рта, носа, половых органов, петехиальных кровоизлияний на коже возникают при снижении количества тромбоцитов менее 50 тыс./мкл [4]. Сильные кровотечения из желудочно-кишечного тракта или кровоизлияния в центральную нервную систему развиваются редко при количестве тромбоцитов менее 30 тыс./мкл и имеющихся дополнительных факторах риска (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, артериальная гипертензия и т. д.) [25].

2. Гематологические нарушения, обусловленные препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний. Еще одним фактором риска развития гематологических нарушений является назначение некоторых лекарственных препаратов как для лечения ВИЧ-инфекции, так и оппортунистических инфекций, а также сопутствующих заболеваний (онкологических, хронического гепатита С (ХГС) и др.).

Анемия. Основной механизм токсического действия ряда препаратов (зидовудин, триметоприм/сульфаметоксазол, ганцикловир, валганцикловир, амфотерицин В, противоопухолевые препараты, интерферон, рибавирин и т. д.) — угнетение эритро-

поза и развитие парциальной красноклеточной аплазии, приводящие к анемии. Другим механизмом является гемолиз эритроцитов при приеме рибавирина (РБВ) для лечения ХГС или дапсона для терапии токсоплазмоза. В условиях токсического воздействия на митохондрии клеток возникает дефицит энергии, блокируется система транспорта и использования кислорода, что приводит к глубоким морфофункциональным повреждениям мембраны эритроцитов, ее дестабилизации и в результате — к гемолизу. Кроме того, токсические агенты могут изменять поверхностные метаболизм-зависимые антигены мембран эритроцитов, что приводит к сенсбилизации мембран и активации аутоиммунного механизма элиминации из крови низкоустойчивых популяций этих клеток крови [18].

Макроцитарная анемия развивается у 5–19% пациентов, принимающих зидовудин (ZDV) [26]. Обычно это состояние возникает в первые 3 месяца лечения, реже через несколько лет приема препарата. Больных беспокоит нарастающая слабость, утомляемость, одышка. Кровоточивость, как правило, незначительная, но может быть причиной кровоизлияния в мозг [18]. При обследовании костного мозга у пациентов с анемией, вызванной приемом ZDV, изменения либо отсутствуют, либо проявляются снижением количества предшественников эритроцитов [2, 27]. Макроцитоз, обусловленный действием ZDV, не связан с дефицитом витамина В₁₂ или фолатов, а является результатом депрессии или неэффективности эритропоэза, острой или хронической кровопотери, а также периферической деструкции красных кровяных клеток [4]. Анемия у пациентов, не принимающих ZDV, носит, как правило, нормоцитарный и нормохромный характер. Наличие анемии является ограничением для назначения ZDV [28]. Исключение составляет ВИЧ-ассоциированная анемия, при которой использование ZDV нормализует количество гемоглобина у большинства пациентов, хотя и не так интенсивно, как другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) [2, 8, 28]. Альтернативными ZDV препаратами служат фосфазид (Ф-АЗТ), абакавир (АВС) или тенофовир (ТДФ), однако даже эти лекарственные средства могут в редких случаях вызывать анемию, так как обладают слабым миелотоксическим действием. В исследовании CNA30024, включавшем 649 пациентов (324 пациента, принимавших АВС, 325 — ZDV), была показана лучшая переносимость АВС-содержащего режима [29]. Такие нежелательные

явления, как головная боль, тошнота, утомляемость, встречались у 6–7% больных, получавших АВС, в сравнении с 10–12% у больных, получавших ZDV. Также в группе ZDV по сравнению с группой АВС отмечали ожидаемое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов [30]. По данным литературы, большинство антиретровирусных препаратов других классов, а также ставудин и ламивудин не оказывают влияния на красный кровяной росток [1].

Клинические проявления анемии включают астению, депрессию, дыхательную недостаточность, головокружение, головные боли, что существенно снижает качество жизни пациентов. Тяжелая анемия может привести к обострению сердечно-сосудистых заболеваний, ишемии головного мозга и даже к летальному исходу [31]. По данным некоторых авторов, анемия служит прогностическим фактором летального исхода независимо от количества CD4+ лимфоцитов и уровня рибонуклеиновой кислоты ВИЧ [32–34].

Диагностика анемии будет наиболее полной при учете вероятности острой кровопотери, исследовании периферической крови, анализе проводимой лекарственной терапии, исследовании костного мозга для исключения инфильтративных процессов злокачественного или инфекционного характера, анализе уровня сывороточного эритропоэтина [4].

Коррекция анемии обычно включает в себя устранение основной причины и/или переливание крови, и/или введение эритропоэтина.

При уровне гемоглобина ниже 120, но выше 95 г/л вместо ZDV рекомендуют назначать Ф-АЗТ или ТДФ, или АВС, а при более выраженной анемии — АВС или ТДФ [10, 28]. Переливание крови на практике требуется в редких случаях. Следует помнить, что переливание крови и назначение препаратов железа может активировать экспрессию ВИЧ и, возможно, усугубить иммуносупрессию.

У пациентов с ZDV-ассоциированной анемией, а также у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с множественной лекарственной устойчивостью препаратом выбора служит рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО альфа, бета), являющийся гемопоэтическим фактором. Применение ЭПО является эффективным средством повышения гемоглобина, гематокрита и снижения потребности в трансфузии у пациентов, имеющих низкий (менее 500 МЕ/л) уровень эндогенного эритропоэтина [34]. Исследователи показали, что при использовании ЭПО риск смерти снижается, в то время как

при переливании крови — повышается [14]. Многочисленные клинические испытания имели своей целью подобрать оптимальную дозу и кратность введения ЭПО [34–37]. В настоящее время считается целесообразным начало лечения ЭПО с 10 000 МЕ 1 раз в неделю или 20 000 МЕ 1 раз в 2 недели подкожно. Если через 4–6 недель увеличение уровня гемоглобина составляет менее 10 г/л, то дозу увеличивают на 25% и далее до 50% каждую неделю. Следует помнить, что необходимость в ЭПО существует лишь в случае снижения количества гемоглобина менее 100 г/л. Нельзя также допускать повышения уровня гемоглобина в процессе лечения ЭПО выше 110–120 г/л. Обязательный мониторинг этого гематологического показателя проводят каждые 2 недели.

Возможная альтернатива ЭПО для лечения анемии — дарбэпоэтин альфа, который также является белком, стимулирующим эритропоэз. Этот препарат обладает более длительным периодом полувыведения, чем ЭПО, что позволяет снизить частоту инъекций. Вводится дарбэпоэтин по 0,45 мкг/кг подкожно один раз в 2 недели [38].

Недостаточное содержание железа в организме является одной из распространенных причин отсутствия факторов роста. Поэтому использование железа рекомендуется для пациентов, находящихся на длительной гемопозитической терапии.

Лейкопения. К побочным эффектам препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, ВИЧ-ассоциированных инфекций или новообразований (ZDV, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, валганцикловир, пентамидин, пириметамин, интерферон альфа, сульфаниламиды, противоопухолевые препараты) относится гранулоцитопения, являющаяся следствием миелотоксического действия указанных лекарственных средств. Наряду со снижением числа нейтрофилов, изменяются структура и функции миелоидных клеток периферической крови и костного мозга [4, 39]. Выраженная нейтропения способствует развитию бактериальных осложнений (пневмонии, бронхиты, инфекции кожи и т. д.). Но для большинства антиретровирусных препаратов токсическое действие на лимфоидный росток крови нехарактерно.

Для выработки стратегии коррекции лейкопении необходимо выделить первичные (связанные с ВИЧ), вторичные, а также потенциально устранимые причины миелосупрессии. Но даже в том случае, когда наиболее вероятная причина этого гематологического нарушения — токсическое воз-

действие применяемого препарата, важно учесть риск последствий его отмены или замены. Использование некоторых препаратов (ганцикловир, пириметамин, РБВ) должно сопровождаться постоянным мониторингом количества нейтрофилов. По мнению некоторых авторов, пациентам с низким иммунным статусом (менее 200 клеток/мкл), а также с признаками системной инфекции нужно проводить гистохимическое исследование костного мозга для раннего исключения микобактериальной или грибковой инвазии, либо опухолевого процесса в костном мозге (неходжкинская лимфома) [40].

Не существует единого мнения о минимальном уровне нейтрофилов, при котором требуется лечение. По мнению некоторых исследователей, АЧН менее 250 и, возможно, менее 500 клеток/мл является показанием для лечения [41].

Миелоидные колониестимулирующие факторы, а именно гемопозитический фактор роста — филграстим (рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ) часто используют для улучшения функции нейтрофилов и коррекции нейтропении, вызванной лекарственными препаратами [41, 42]. Применение Г-КСФ позволяет снизить частоту инфекционных осложнений, связанных с нейтропенией, в том числе потребность в госпитализации и использовании антибиотиков. Рост выживаемости наблюдали у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих Г-КСФ в ретроспективных исследованиях среди пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции в целом, а также у больных с ВИЧ-инфекцией, инфицированных *Mycobacterium avium* [43]. Г-КСФ также позволяет продолжить использование препаратов для лечения основного заболевания, обладающих побочным миелосупрессивным действием [44]. В частности, применение Г-КСФ при нейтропении, развивающейся в ответ на лечение ХГС рибавирином, позволяет провести полный курс лечения без снижения дозировки последнего. Это способствует увеличению частоты устойчивого вирусологического ответа на терапию и снижению риска рецидивов ХГС. В работах некоторых авторов описан опыт использования миелоидных колониестимулирующих факторов для лечения ВИЧ-ассоциированной лейкопении [45]. Быстрое повышение числа нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов зависело от дозы Г-КСФ. Первоначально считали, что терапевтический эффект будет временным, но в последующих исследованиях было показано, что длительный курс

подкожного введения Г-КСФ может приводить к стойкому (от нескольких недель до нескольких месяцев) повышению числа гранулоцитов [4].

В настоящее время уже доступен пегилированный филграстим пролонгированного действия, который позволяет снизить кратность введения [46]. Реже используется сарграмостим (рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ), который продлевает период полужизни циркулирующих нейтрофилов и восстанавливает функцию нейтрофилов и макрофагов [47].

Г-КСФ вводится подкожно по 5 мкг/кг, а ГМ-КСФ — по 250 мкг/м² с последующей регуляцией интервала и дозирования (ежедневно, 2–3 раза в неделю, уменьшение дозы) до повышения АЧН более 1000–2000 клеток/мл. Пегилированный Г-КСФ используют по 6 мг подкожно 1 раз в неделю или реже.

Тромбоцитопения. Тромбоцитопению у ВИЧ-инфицированных пациентов могут вызывать такие препараты, как рифампин, амфотерицин, ганцикловир, валганцикловир, ванкомицин, этамбутол, сульфизоксазол, гепарин, противоопухолевые препараты. Описаны редкие случаи тромбоцитопении, связанной с применением ламивудина и диданозина [48, 49]. Снижение числа тромбоцитов обусловлено несколькими причинами: угнетением мегакариопоэза, нарушением продукции тромбоцитов, повышенной деструкции и/или утилизации тромбоцитов.

Пути коррекции тромбоцитопении включают назначение АРВТ, кортикостероидов, внутривенное введение гамма-глобулина и спленэктомии. Однако нередко эти методы дают лишь частичный эффект. Лечение показано при снижении количества тромбоцитов менее 50 тыс./мкл, а также при выраженном кровотечении [4]. Применение ZDV может повысить количество тромбоцитов примерно у 50% пациентов с ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопенией.

Низкие дозы кортикостероидов дают эффект в 40–80% случаев, но длительные ремиссии бывают редко (у 10–20% больных) [4, 21]. Необходимо принимать во внимание иммуносу-

прессивный эффект этих препаратов, что для ВИЧ-инфицированных пациентов служит относительным противопоказанием [50].

Введение гамма-глобулина в дозе 400–500 мг/кг в сутки эффективно у 90% больных, однако его эффект непродолжителен (несколько дней или недель) [51]. Поэтому метод используется для неотложной помощи при кровотечениях или перед инвазивными манипуляциями.

Спленэктомия нормализует количество тромбоцитов в 90% случаев, но необходимо учитывать инвазивность процедуры и возможные ее последствия для больного [10].

По последним рекомендациям гематологов, в качестве 1-й линии терапии используют кортикостероиды, как один из нескольких вариантов 2-й линии терапии — спленэктомию [52]. Для пациентов, которые не отвечают на спленэктомию существуют различные варианты лечения, включая иммуноглобулины, IV анти-D, ритуксимаб, даназол, азатиоприн, алкалоиды барвинка и циклофосфамид, а также агонисты тромбопоэтин-рецептора (ТРО-R) в качестве 1-й и 2-й линии терапии [53]. К альтернативным вариантам лечения также можно отнести облучение селезенки, применение дапсона, винкристина и альфа-интерферона.

Новые препараты элтромбопаг и ромиплостим показаны для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у пациентов с повышенным риском кровотечения и имевших недостаточный ответ на введение кортикостероидов, иммуноглобулина или спленэктомию. Однако использование элтромбопага связано с повышением риска тромбообразования и обострением гепатита у пациентов с хроническими заболеваниями печени [54].

Заключение. Использование адекватных современных методов диагностики, правильная их интерпретация, знание основных механизмов развития гематологических нарушений при различных состояниях, своевременное устранение факторов риска, а также использование соответствующих методов коррекции и лечения позволит снизить частоту и выраженность нарушений функции кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011. М.: Р.Валент, 2012. 736 с. [Hoffman K., Rockstroh Yu.K. Treatment of HIV infection 2011. Moscow: R.Valent, 2012, 736 p. (In Russ.).]
2. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012. М.: Р.Валент, 2012. 528 с. [Bartlett J., Gallant J., Pham P. Clinical aspects of HIV infection. 2012. Moscow: R.Valent, 2012, 528 p. (In Russ.).]

3. Semba R.D., Shah N., Klein R.S. Prevalence and cumulative incidence of and risk factors for anemia in a multicenter cohort study of human immunodeficiency virus-infected and -uninfected women. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 34 (2), pp. 260–266.
4. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 2000. 448 с. [Shiffman F.J. Pathophysiology of blood. Moscow; Saint-Petersburg: BINOM; Nevsky dialect, 2000, 448 p. (In Russ.)].
5. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М.: Медицина, 1980. 816 с. [Vinogradov A.V. Differential diagnosis of internal diseases. Moscow: Medicine, 1980, 816 p. (In Russ.)].
6. Moses A.V., Williams S., Heneveld M.L. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood*, 1996, Vol. 87 (3), pp. 919–925.
7. Zhang Y., Harada A., Bluethmann H., Wang J.B. Tumor necrosis factor (TNF) is a physiologic regulator of hematopoietic progenitor cells: increase of early hematopoietic progenitor cells in TNF receptor p55-deficient mice in vivo and potent inhibition of progenitor cell proliferation by TNF alpha in vitro. *Blood*, 1995, Vol. 86 (8), pp. 2930–2937.
8. Sullivan P.S., Hanson D.L., Chu S.Y. et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*, 1998, Vol. 91, pp. 301–308.
9. Najean Y., Rain J.D. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. *J. Lab. Clin. Med.*, 1994, Vol. 123, pp. 415–420.
10. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. В.В.Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с. [HIV infection and AIDS: national manual. Ed. V.V.Pokrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2013, 608 p. (In Russ.)].
11. Scadden D.T., Zon L.I., Groopman J.E. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders. *Blood*, 1989, Vol. 74 (5), pp. 1455–1463.
12. Remacha A.F., Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Semin. Hematol.*, 1999, Vol. 36, No. 1, pp. 75–87.
13. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3), 114 p.
14. Moore R.D. Human immunodeficiency virus infection, anemia, and survival. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, Vol. 29 (1), pp. 44–49.
15. Mocroft A., Ledergerber B., Katlama C. et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*, 2003, Vol. 362, pp. 22–29.
16. Harris R.J., Sterne J.A., Abgrall S. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. *Antivir. Ther.*, 2008, Vol. 13 (8), pp. 959–967.
17. Fangman J.J., Scadden D.T. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr. Hematol. Rep.*, 2005, Vol. 4 (2), pp. 95–102.
18. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И.Козинца и В.А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. 480 с. [The study of the blood system in clinical practice. Ed. G.I. Kozinets and V.A. Makarov. Moscow: Triada-X, 1997, 480 p. (In Russ.)].
19. Jacobson M.A., Liu R.C., Davies D. Human immunodeficiency virus disease-related neutropenia and the risk of hospitalization for bacterial infection. *Arch. Int. Med.*, 1997, Vol. 157 (16), pp. 1825–1831.
20. Moore D.A., Benepal T., Portsmouth S. et al. Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, Vol. 32 (3), pp. 469–475.
21. Glatt A.E., Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with human immunodeficiency virus: treatment update. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, Vol. 21, pp. 415–423.
22. Малеев В.В., Полякова А.М., Кравченко А.В. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях. М.: ДеНово, 2004. 160 с. [Maleev V.V., Polyakov A.M., Kravchenko A.V. Disorders of hemostasis in infectious diseases. Moscow: DeNovo, 2004, 160 p. (In Russ.)].
23. Arranz Caso J.A., Mingo C.S., Tena J.G. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1999, Vol. 341, pp. 1239–1240.
24. Huang S.S., Barbour J.D., Deeks S.G. et al. Reversal of human immunodeficiency virus type 1-associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, Vol. 30, pp. 504–510.
25. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 1996, Vol. 88, pp. 3–40.
26. Канестри В.Г., Кравченко А.В. Гематологические нарушения у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5, № 3. С. 63–70. [Kanestri V.G., Kravchenko A.V. Hematologic abnormalities in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2013, Vol. 5, No. 3, pp. 63–70 (In Russ.)].
27. Koch M.A., Volberding P.A., Lagakos S.W. et al. Toxic effect of zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected individuals with CD4 cell count of 0,50x10⁹/L or less. *Arch. Int. Med.*, 1992, Vol. 152, pp. 1992.

28. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 6. 72 с. [Pokrovskiy V.V., Urin O.G., Kravchenko A.V. National guidelines for dispensary observation and treatment of patients with HIV infection. Clinical Protocol. *Epidemiology and Infectious Diseases. The Actual Issues*, 2016, No. 6, 72 p. (In Russ.)].
29. De Jesus E., Herrera G., Teofilo E. et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 39, pp. 1038–1046.
30. Кравченко А.В., Канестри В.Г. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ — препараты абакавир и ламивудин в схемах антиретровирусной терапии первой линии // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011. № 2. С. 49–55. [Kravchenko A.V., Kanestri V.G. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors of the HIV drugs abacavir and lamivudine in antiretroviral therapy is first line. *Epidemiology and Infectious Diseases. The Actual Issues*, 2011, No. 2, pp. 49–55 (In Russ.)].
31. Moore R.D. Anemia and human immunodeficiency virus disease in era of highly active antiretroviral therapy. *Semin. Hematol.*, 2000, Vol. 37, pp. 18–23.
32. Justice A.C., McGinnis K.A., Skanderson M. et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of 'non-HIV' biomarkers. *HIV Med.*, 2010, Vol. 1, pp. 143–151.
33. Mocroft A., Kirk O., Barton S.E., Dietrich M. et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS*, 1999, Vol. 13, pp. 943–950.
34. Moyle G. Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS Rev.*, 2002, Vol. 4 (1), pp. 13–20.
35. Abrams D.I., Steinhart C., Frascino R. Epoetin alfa therapy for anaemia in HIV-infected patients: impact on quality of life. *Int. J. STD AIDS*, 2000, Vol. 11 (10), pp. 659–665.
36. Glaspy J.A., Chap L. The clinical application of recombinant erythropoietin in the HIV-infected patient. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1994, Vol. 8, pp. 945–957.
37. Saag M.S., Bowers P., Leitz G.J. Once-weekly epoetin alfa improves quality of life and increases hemoglobin in anemic HIV+ patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2004, Vol. 20, pp. 1037–1045.
38. Vansteenkiste J., Wauters I. The use of darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005, Vol. 6 (3), pp. 429–440.
39. Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J. Hematologic manifestations of AIDS. Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1995, pp. 2171–2200.
40. Knowles D.M. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 1996, Vol. 10, pp. 1081–1109.
41. Hermans P., Rozenbaum W., Jou A. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. G-CSF 92105 Study Group. *AIDS*, 1996, Vol. 10 (14), pp. 1627–1633.
42. Pitrak D.L. Filgrastim treatment of HIV-infected patients improves neutrophil function. *AIDS*, 1999, Vol. 13 (2), pp. 25–30.
43. Kuritzkes D.R. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, Vol. 30 (2), pp. 256–260.
44. Dubreuil-Lemaire M.L., Gori A., Vittecoq D. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. *Eur. J. Haematol.*, 2000, Vol. 65 (5), pp. 337–343.
45. Scadden D.T. The clinical applications of colony-stimulating factors in acquired immunodeficiency syndrome. *Semin. Hematol.*, 1992, Vol. 29, pp. 33–37.
46. Lyman G.H. Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2005, Vol. 5 (12), pp. 1635–1646.
47. Lieschke G.J., Burgess A.W. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N. Engl. J. Med.*, 1992, Vol. 327 (1), pp. 28–35.
48. Camino N., Nunez M., Blanco F., Gonzalez-Requena D., Gonzalez-Lahoz J., Soriano V. Indinavir-induced thrombocytopenia. *AIDS Patient Care STD*, 2003, Vol. 17, pp. 103–104.
49. Lebensztejn D.M., Kaczmarek M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, Vol. 97, pp. 2687–2688.
50. Ramratnam B., Parameswaran J., Elliot B. Short course dexamethasone for thrombocytopenia in AIDS. *Am. J. Med.*, 1996, Vol. 100, pp. 117–118.
51. Yap P.L., Todd A.A., Williams P.E. Use of intravenous immunoglobulin in acquired immune deficiency syndrome. *Cancer*, 1991, Vol. 68 (6), pp. 1440–1450.
52. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010, Vol. 115 (2), pp. 168–186.

53. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*, 2013, Vol. 121 (3), pp. 537–545.
54. US Food and Drug Administration. Promacta (eltrombopag): portal venous system thromboses in study of patients with chronic liver disease. May 12, 2010. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm211796.htm> (accessed March 18, 2013).

Статья поступила 16.05.2017 г.

Сведения об авторе:

Канестри Вероника Геннадиевна — д.м.н., с.н.с. СНИО ЭП СПИД ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2, (495) 366-05-18, e-mail: kanestri@yandex.ru.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**