

## АНЕМИИ

## ANEMIAS

### Анемия хронических заболеваний

### Anemia of Chronic Diseases

**Н.В. Куркина, Е.И. Горшенина, Л.В. Чегодаева,  
А.В. Полагимова**

**NV Kurkina, EI Gorshenina, LV Chegodaeva,  
AV Polagimova**

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Российская Федерация, 430005

NP Ogarev National Research Mordovia State University,  
68 Bolshevistskaya str., Saransk, Russian Federation, 430005

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) объединяет группу анемий, возникающих при различных инфекционно-воспалительных, аутоиммунных или опухолевых заболеваниях вследствие острой или хронической активации иммунной системы. АХЗ по распространенности занимает 2-е место после железодефицитной анемии (ЖДА). При всем многообразии патогенетических механизмов одним из основных является образование гепсидина в гепатоцитах, что блокирует всасывание железа в кишечнике и приводит к депонированию его в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Кроме того, в результате образования избыточного количества цитокинов при данных заболеваниях и состояниях отмечается низкая продукция эритропоэтинов, неадекватная степени тяжести анемии. Это приводит к нарушению эритропоэза в костном мозге. При проведении дифференциальной диагностики необходимо уточнять тип дефицита железа (абсолютный — при ЖДА или функциональный — на фоне АХЗ). От эффективного лечения основного заболевания и коррекции анемии зависит скорость нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также качества жизни.

Anemia of chronic diseases (ACD) refers to a group of anemias arising in various inflammatory infections, autoimmune or tumor diseases due to acute or chronic immune activation. ACD ranks second in incidence after iron deficiency anemia (IDA). Within the variety of pathogenetic mechanisms one of the primary ones is hepcidin synthesis in hepatocytes, which blocks iron absorption in the intestine and contributes to its deposition in cells of the monocyte-macrophage system. Besides, excessive cytokines in such diseases and pathologies lead to lower erythropoietin production which does not correspond to the severity grade of anemia. This results in impaired erythropoiesis in the bone marrow. The differential diagnosis should also specify iron deficiency type (the absolute one in IDA and the functional one in ACD). The effective treatment of the main disease and anemia correction speed up the improvement of patient's status, rehabilitation, and quality of life.

**Ключевые слова:** анемия, хронические заболевания, иммунная система, гепсидин, цитокины, эритропоэтин, ферритин, сывороточное железо.

**Keywords:** anemia, chronic diseases, immune system, hepcidin, cytokines, erythropoietin, ferritin, serum iron.

**Получено:** 17 января 2021 г.

**Received:** January 17, 2021

**Принято в печать:** 30 апреля 2021 г.

**Accepted:** April 30, 2021

*Для переписки:* Надежда Викторовна Куркина, канд. мед. наук, ул. Ульянова, д. 26А, Саранск, Российская Федерация, 430032; тел.: +7(927)172-48-63; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

*For correspondence:* Nadezhda Viktorovna Kurkina, MD, PhD, 26A Ul'yanova str., Saransk, Russian Federation, 430032; Tel.: +7(927)172-48-63; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

*Для цитирования:* Куркина Н.В., Горшенина Е.И., Чегодаева Л.В., Полагимова А.В. Анемия хронических заболеваний. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):347–54.

*For citation:* Kurkina NV, Gorshenina EI, Chegodaeva LV, Polagimova AV. Anemia of Chronic Diseases. Clinical oncohematology. 2021;14(3):347–54. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ

Анемия — это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и/или количества эритроцитов в единице объема крови. Анемия всегда рассматривается как вторичный процесс. Довольно часто в клинической практике среди других видов выявляется анемия хронических заболеваний (АХЗ) или анемия хронического воспаления (цитокин-индуцированная анемия) [1, 2]. Это анемия, которая возникает у пациентов с инфекционно-воспалительными, аутоиммунными и опухолевыми заболеваниями длительностью более 1–2 мес. АХЗ по распространенности занимает 2-е место после железодефицитной анемии (ЖДА) и у лиц пожилого возраста диагностируется значительно чаще (30–50 % случаев). М. Wintrobe и G. Cartwright в 1949 г. впервые описали клиническое наблюдение анемии воспаления. Код по МКБ-10 — D63.0 («Анемия при хронических болезнях»).

Развитие АХЗ отмечается при воздействии различных этиологических факторов. Наиболее распространенные заболевания, которые сопровождаются АХЗ, и частота их выявления представлены в табл. 1.

АХЗ развивается не только при хронических, но и при острых воспалительных заболеваниях различной этиологии. При остром процессе анемия может быть выявлена через 2 нед. от начала заболевания или даже ранее. Чаще всего это анемия легкой степени тяжести с железодефицитным компонентом. На фоне хронических воспалительных заболеваний анемия преимущественно бывает среднетяжелого течения.

АХЗ отмечается при ВИЧ-инфекции, причем на ранней стадии заболевания умеренная анемия наблюдается у 15–20 % пациентов и у 75–90 % — в случаях, когда ВИЧ-инфекция осложняется другими оппортунистическими инфекциями. АХЗ часто обнаруживается (8–33 % пациентов) на фоне хронических инфекционно-воспалительных и деструктивных заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктатическая болезнь, абсцесс, эмпиема плевры, туберкулез.

По данным ряда исследований, распространенность анемии среди пациентов с ХОБЛ составляет 7,5–33,0 % [3]. У пожилых больных с ХОБЛ частота выявления анемии выше. Возрастные изменения морфологии эритроцитов и их функциональных параметров приводят к снижению устойчивости к оксидативному стрессу, а также к развитию анемии [4]. Основной причиной развития анемии на фоне ХОБЛ является системное воспаление, высокий уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина [ИЛ]-1, ИЛ-6, фактора некроза опухолей  $\alpha$  [ФНО- $\alpha$ ] и др.). При ХОБЛ отмечается угнетение эритропоэза из-за снижения концентрации эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке вследствие повышенного уровня ФНО- $\alpha$ , нарушения почечного кровотока и гипоксии почки; у мужчин имеет место низкий уровень андрогенов в крови [5]. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые у данной категории больных (теофиллин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов

**Таблица 1.** Основные заболевания, сопровождающиеся развитием анемии хронических заболеваний (АХЗ)

Заболевания, связанные с АХЗ	Предположительная частота анемии
Инфекции (острые и хронические): ● Вирусные (ВИЧ-инфекция) ● Бактериальные ● Грибковые (системные микозы) ● Паразитарные	18–95 %
Опухоли: ● Гемопоэтической и лимфоидной тканей ● Солитарные	30–77 %
Аутоиммунные заболевания: ● Ревматоидный артрит ● Системная красная волчанка ● Системный васкулит ● Саркоидоз ● Заболевания кишечника ● Заболевания щитовидной железы	8–71 %
Другие неинфекционные хронические заболевания и состояния: ● Тяжелая травма ● Ожоги ● Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» ● Болезни печени ● Сахарный диабет	8–70 %
Хронические болезни почек	23–50 %

ангиотензина II), могут приводить к угнетению пролиферации эритроидных клеток в костном мозге и снижению концентрации гемоглобина [6, 7]. Наличие анемии у пациентов с ХОБЛ ухудшает клиническое течение заболевания (более выраженная одышка по шкале MRC — Medical Research Council, Медицинское научное общество, значительно ниже толерантность к физической нагрузке, более выражен синдром ночного апноэ), что приводит к снижению качества жизни и ухудшает прогноз.

Анемия довольно часто выявляется у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями инфекционного (ревматизм, бактериальный эндокардит) и неинфекционного генеза (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность [ХСН]). У пациентов с признаками ХСН анемия чаще всего связана с дисфункцией почек и снижением секреции ЭПО, а также со значительной активацией цитокинов (повышение уровня ФНО- $\alpha$ ). Более выраженная анемия отмечается при более высоком функциональном классе ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) 1969 г. Анемия является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у больных с ХСН [8, 9].

АХЗ часто выявляется у больных с солидными новообразованиями. Так, при раке легкого АХЗ диагностируется у 71 % пациентов, при опухолевых заболеваниях женской репродуктивной системы — у 65 %. Анемия оказывает негативное влияние на качество жизни онкологических больных и рассматривается как отрицательный прогностический фактор продолжительности жизни при большинстве видов опухолей. Наличие анемии может влиять на эффективность противоопухолевой терапии у данных категорий пациентов (увеличение времени восстановления в посткурсовый период, увеличение токсичности).

АХЗ также отмечается у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, в частности при острых и хронических лейкозах, миелодиспластическом синдроме (МДС), лимфомах, множественной миеломе. Развитие анемии при гематологических опухолях обусловлено прежде всего инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, а также проводимой химио- и лучевой терапией, которые оказывают миелосупрессивное воздействие на костный мозг. Анемия может возникать после трансплантации аутологичных (аутоТГС) или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Кроме того, анемия у онкологических больных и пациентов гематологического профиля может формироваться вследствие потери крови и дефицита железа, как проявление гиперспленизма, аутоиммунного гемолиза эритроцитов (часто при лимфопролиферативных заболеваниях системы крови); возможен мегалобластный тип анемии (при дефиците витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты) [10].

АХЗ часто развивается при диффузных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), ревматоидном артрите, системных васкулитах, саркоидозе, аутоиммунных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), болезнях печени (аутоиммунный гепатит, цирроз печени) и щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз).

На фоне ревматоидного артрита АХЗ выявляется в 25–64 % случаев. Основную роль в развитии анемии при ревматоидном артрите играет изменение метаболизма железа, неадекватная продукция эритроцитов костным мозгом. Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкины, ФНО- $\alpha$  [11]. Определенную роль в развитии анемии у больных ревматоидным артритом играет уменьшение продолжительности жизни эритроцитов вследствие увеличения активности моноцитарно-макрофагальной системы и усиления фагоцитоза.

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП). По данным исследований NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, Национальная программа обследования здоровья и питания США, 2007–2010 гг.), у пациентов с ХБП анемия встречалась в 2 раза чаще, чем в общей популяции [12]. В исследовании RAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency) отмечается, что общая частота анемии при ХБП составляет 47 %: при I стадии — 26,7 %, при V стадии — 75,5 % [13]. Основными причинами анемии при патологии почек являются недостаточная секреция ЭПО и снижение абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте, что приводит к нарушению нормального гемопоэза. Развивается своеобразный замкнутый круг: тяжесть анемии нарастает по мере прогрессирования ХБП, а анемия способствует прогрессированию ХБП [14].

У пациентов с ХБП и признаками хронической почечной недостаточности анемия чаще всего имеет смешанный характер. При проведении гемодиализа вследствие кровопотери и применения специальных фильтров для гемофильтрации кроме АХЗ также может развиваться дефицит железа [15].

У больных сахарным диабетом частота анемии возрастает при прогрессировании почечной дисфункции и диабетической нефропатии. ХБП и увеличение уровня провоспалительных цитокинов способствуют развитию АХЗ в этой группе пациентов [16]. Согласно клиническим исследованиям, анемия является предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от наличия ХБП [17, 18].

## ПАТОГЕНЕЗ

Основной механизм развития АХЗ — иммуновоспалительный. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов является ключевым звеном патогенеза АХЗ. В результате воздействия провоспалительных цитокинов при острой инфекции или хроническом заболевании отмечается повышенное образование воспалительного белка — гепсидина, изменяется метаболизм железа [19, 20]. Гепсидин — это пептидный гормон, который образуется в гепатоцитах и служит гормональным регулятором гомеостаза железа. Гепсидин контролирует уровень железа в плазме за счет регуляции абсорбции железа из кишечника и высвобождения его в макрофагах и гепатоцитах. Гепсидин нарушает доставку железа из клеток, блокируя активность ферропортина, что приводит к нарушению нормального эритропоэза [21]. Кроме того, провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др.) угнетают выработку ЭПО непосредственно в почках, что подавляет пролиферацию и созревание эритроидных предшественников в костном мозге, сокращают продолжительность жизни эритроцитов и нарушают регуляцию гомеостаза железа (рис. 1).

Патогенетическое воздействие провоспалительных цитокинов при АХЗ разноплановое: нарушение обмена железа, угнетение нормального эритропоэза в костном мозге и уменьшение образования ЭПО.

Основной патогенетический механизм развития АХЗ обусловлен **нарушением обмена железа**. На фоне инфекционных заболеваний, опухолевых процессов, иммунных состояний происходит активация Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины, такие как ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10. При действии ИЛ-6 и липополисахаридов в гепатоцитах увеличивается образование гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение железа из макрофагов [22]. Недостаточное поступление железа в костный мозг сопровождается нарушением эритропоэза и, как следствие, снижением показателей красной крови. Таким образом, при инфекционно-воспалительных, аутоиммунных заболеваниях и злокачественных опухолях вследствие повышенного уровня гепсидина развивается функциональный дефицит железа за счет его накопления в макрофагах.

**Угнетение эритропоэза** также обусловлено негативным воздействием цитокинов (ИФН- $\gamma$ /- $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1) на клетки-предшественницы эритропоэза, что приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка кроветворения [23].

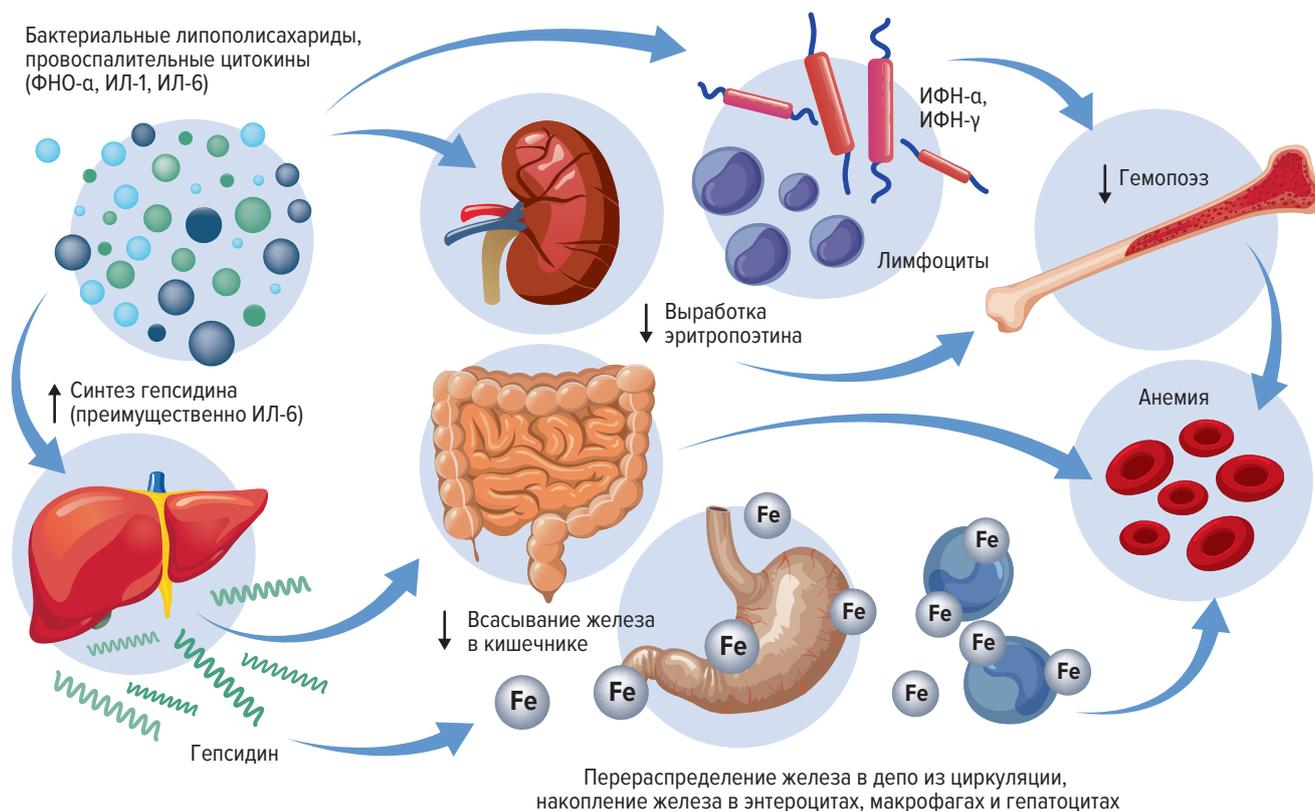


Рис. 1. Патогенез анемии хронических заболеваний (цит. по [36])

ИЛ-1(-6) — интерлейкин-1(-6); ИФН-α(-γ) — интерферон-α(-γ); ФНО-α — фактор некроза опухолей α.

Fig. 1. Pathogenesis of anemia of chronic diseases (quoted from [36])

ИЛ-1(-6) — interleukin-1(-6); ИФН-α(-γ) — interferon-α(-γ); ФНО-α — tumor necrosis factor α.

**Уменьшение синтеза ЭПО** происходит в результате повреждающего действия цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) и их токсичных радикалов на клетки почек, продуцирующие ЭПО. Это приводит не только к снижению его образования, но и к нарушению его биологической активности [24].

Таким образом, вследствие фагоцитоза эритроцитов в тканевых макрофагах, являющихся частью моноцитарно-макрофагальной системы, происходит избыточное накопление железа в виде гемосидерина и ферритина, что приводит к снижению содержания микроэлемента в сыворотке. Развивается перегрузка железом органов-депо, что считается основной особенностью АХЗ. При АХЗ имеет место функциональный дефицит железа. В результате перераспределения железа в моноцитарно-макрофагальные депо этот микроэлемент оказывается недоступным для клеток эритропоэза, несмотря на адекватное или высокое его содержание в организме. Основная роль в функциональном дефиците железа, наблюдающемся при АХЗ, отводится гепсидину [25].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления АХЗ в основном зависят от заболевания, с которым она связана. В большинстве случаев симптомы основного заболевания преобладают над анемией, но иногда анемический синдром может быть его первой манифестацией. У пациентов с анемией отмечаются клинические признаки гипоксии

(слабость, быстрая утомляемость, общее недомогание, снижение концентрации внимания, одышка при незначительной или умеренной нагрузке, сердцебиение, головная боль). При тяжелой анемии или наличии сопутствующих заболеваний возможно развитие сердечной недостаточности. Важный симптом анемии — бледность кожных покровов, видимых слизистых оболочек и ногтевых лож. При объективном обследовании отмечается усиление сердечного толчка и сердечных тонов, появление функционального систолического шума при аускультации сердца.

## ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

АХЗ чаще всего бывает легкой степени тяжести, нормоцитарного характера, развивается в течение первых 2 мес. на фоне инфекции, воспалительных заболеваний или злокачественного новообразования и медленно прогрессирует. Выраженность анемии, как правило, соответствует активности (температурная реакция, объем поражения) и длительности основного заболевания. При некоторых хронических заболеваниях, в частности опухолевых, необходимо учитывать возможность повторных кровопотерь и метастазов в костном мозге. Может иметь место анемия смешанного генеза (сочетание с дефицитом железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, гемолизом).

Для лабораторного подтверждения АХЗ и исключения ЖДА или их сочетания необходимо определять

Таблица 2. Дифференциальная диагностика АХЗ, ЖДА и анемии смешанного генеза

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание АХЗ и ЖДА
Гемоглобин	Умеренно снижен	Снижен	Снижен
Гипохромия эритроцитов	Часто	Всегда	Возможна
Объем эритроцитов	В норме	Микроцитоз	В норме или микроцитоз
Сывороточное железо	Умеренно снижено	Снижено	Снижено
ОЖСС	Снижена или в норме	Повышена	В норме
Коэффициент насыщения трансферрина	Снижен	Снижен	Снижен
Сывороточный ферритин	Повышен	Снижен	В норме
Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке	Повышен	В норме	Незначительно повышен
Уровень гепсидина	Повышен	Снижен	Повышен

АХЗ — анемия хронических заболеваний; ЖДА — железодефицитная анемия; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки.

биохимические показатели обмена железа с расчетом сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), коэффициента насыщения трансферрина и концентрации сывороточного ферритина. Сывороточный уровень ферритина у пациентов с АХЗ повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижается, но наиболее низкий показатель ферритина при ЖДА (табл. 2).

Таким образом, при ЖДА наблюдается истощение запасов железа в организме (снижение показателей сывороточного железа, насыщения трансферрина и сывороточного ферритина, компенсаторное повышение ЭПО, увеличение ОЖСС) и умеренная активация компонентов иммунной системы (повышение ИЛ-1 $\beta$ , молекулы адгезии sICAM-1, возможно увеличение лактоферрина, за исключением анемии тяжелой степени). При АХЗ отмечается перегрузка железом органов-депо при его снижении в сыворотке (снижение сывороточного железа и насыщения трансферрина, повышение уровня сывороточного ферритина, ОЖСС в пределах нормы), низкая продукция ЭПО, неадекватная тяжести анемии. Кроме того, при АХЗ наблюдается более выраженная активация иммунной системы (повышение уровня гепсидина, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ - $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , sICAM-1 и лактоферрина) [26].

Высокую диагностическую ценность при определении генеза анемии имеют такие показатели, как гепсидин и сывороточный трансферриновый рецептор 1 (сТФР). Повышенная концентрация гепсидина и нормальный уровень сТФР свидетельствуют в пользу АХЗ.

При ЖДА имеет место абсолютный дефицит железа, вследствие чего ферротерапия приводит к положительному клинико-гематологическому ответу (активируется эритропоэз, восстанавливаются показатели красной крови). При АХЗ развивается функциональный (относительный) дефицит железа, поэтому на фоне приема препаратов железа внутрь в течение 4 нед. и более должного повышения уровня гемоглобина не отмечается, что требует назначения иной патогенетической терапии.

## ЛЕЧЕНИЕ

Основой терапии АХЗ должно быть эффективное лечение основного заболевания, которое и привело к развитию анемии. Лечение собственно анемии прово-

дится лишь в том случае, если она ухудшает качество жизни пациента или замедляет восстановление в процессе терапии основного заболевания.

### Принципы ведения пациентов с АХЗ:

- лечение основного заболевания;
- переливание эритроцитсодержащих компонентов крови (при тяжелой анемии);
- применение препаратов для стимуляции эритропоэза (эритропоэтины);
- назначение парентеральных препаратов железа (при подтверждении абсолютного дефицита железа);
- применение дополнительных препаратов (инновационные эритропоэзстимулирующие средства, антицитокиновые препараты).

Основным направлением лечения АХЗ является устранение причины, вызвавшей анемию. При выявлении онкологического заболевания назначают специальное противоопухолевое лечение (химиотерапию, лучевое лечение, хирургическое вмешательство при операбельных клинических ситуациях). При подтверждении бактериальных, вирусных или грибковых инфекций проводится специфическая этиотропная терапия (антибактериальные, противовирусные или противогрибковые препараты направленного действия). При аутоиммунных заболеваниях используется патогенетическая иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, цитостатические препараты и др.). С целью качественного контроля ХОБЛ необходимо своевременное лечение инфекционных осложнений во время обострений. Тяжесть анемии зависит от степени активности основного заболевания и его компенсации. Успешное лечение основного процесса приводит к уменьшению тяжести анемического синдрома или его устранению (при острых инфекционных заболеваниях).

Один из дополнительных методов коррекции анемии при АХЗ — **переливания эритроцитсодержащих компонентов крови** (эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов). Чаще всего гемотрансфузии применяются у пациентов онкогематологического профиля с целью уменьшить тяжесть анемии, особенно после противоопухолевой лекарственной терапии. Гемотрансфузии назначаются только для коррекции основных проявлений анемии, обусловленных гипоксией и которые не устраняются после специфической патогенетической терапии. Следует отметить, что целью переливания компонентов крови в данной ситуации

является не устранение анемии как таковой, а лишь улучшение общего состояния пациентов, их восстановление после предшествующей химиолучевой терапии и повышение переносимости физической нагрузки.

Гемотрансфузии могут приводить к разноплановым посттрансфузионным реакциям и осложнениям. Не исключается риск бактериального или вирусного инфицирования (гепатиты В и С, ВИЧ). Возможны гемолитические реакции, сенсibilизация к HLA-антигену, формирование антиэритроцитарных антител, нарушение иммунного статуса пациента, что увеличивает риск инфекционных осложнений. При частых многократных переливаниях компонентов крови повышается риск развития гемосидероза, что приводит к дополнительной перегрузке железом, возможно угнетение эритропоэза по принципу обратной связи. В связи с этим гемотрансфузии при АХЗ необходимо рассматривать только как метод сопроводительного лечения по показаниям.

**Применение эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП)** считается альтернативным методом коррекции АХЗ. При использовании ЭСП уменьшается антипролиферативное влияние цитокинов, усиливается использование железа для синтеза гема в эритроидных предшественниках костного мозга. Назначение ЭСП способствует повышенной продукции эритроцитов в костном мозге и приводит к повышению уровня гемоглобина, что уменьшает необходимость частых гемотрансфузий донорских компонентов крови. В нескольких исследованиях получены положительные результаты использования ЭСП при АХЗ [27–29].

В клинической практике уровень сывороточного ЭПО < 100 МЕ/л и концентрация гемоглобина менее 100 г/л служат индикаторами неадекватно низкой продукции ЭПО, не соответствующей степени тяжести анемии, и предполагают эффективный ответ на терапию рекомбинантным эритропоэтином (р-ЭПО).

Терапия р-ЭПО для коррекции анемического синдрома при АХЗ наиболее эффективна при ХБП, злокачественных новообразованиях, МДС-рефрактерной анемии, различных вариантах лейкоза, ревматоидном артрите. Терапия ЭПО сопровождается улучшением качества жизни пациентов и снижением потребности в переливаниях эритроцитарной массы. Применение ЭПО у онкологических больных оказывает положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

Возможно применение ЭПО после проведения аутоТГСК или аллоТГСК. При аутоТГСК эндогенный ЭПО вырабатывается в почках в повышенном количестве, однако ответ на него снижен, что часто сопровождается развитием анемии в посттрансплантационный период. После аллоТГСК также отмечается развитие анемии (воздействие цитокинов, реакция «трансплантат против хозяина» и влияние иммуносупрессивной терапии), но ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Применение ЭПО после аллоТГСК более эффективно, чем после аутоТГСК. При этом препараты ЭПО должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ/нед.).

Применение ЭПО целесообразно у пациентов, получающих химиотерапию, при наличии анемии легкой степени (концентрация гемоглобина < 100 г/л). Целевой уровень гемоглобина при назначении р-ЭПО — 120 г/л.

Дозы р-ЭПО определяются в зависимости от заболелания, послужившего причиной развития АХЗ. Если показатели гемоглобина через 4 нед. терапии повысились минимум на 10 г/л, доза ЭПО может быть оставлена прежней или снижена на 25–50 %. Если уровень гемоглобина в течение этого времени повысился менее чем на 10 г/л, увеличение дозы ЭСП нецелесообразно. В такой ситуации необходимо исключить наличие дефицита железа функционального характера, а при его подтверждении показано назначение препаратов железа внутривенно. Ответная реакция на терапию ЭПО у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях имеет дозозависимый характер.

При назначении р-ЭПО необходимо учитывать потенциальный риск тромботических осложнений (наличие тромбозов в анамнезе, продолжительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикостероидов). При наличии даже одного из этих факторов применение р-ЭПО возможно лишь с осторожностью.

Необходимо учитывать осложнения, которые могут отмечаться на фоне терапии р-ЭПО: активация свертывания с гиперкоагуляцией, артериальная гипертония, аллергические и лихорадочные реакции, миалгия, гиперкалиемия и гиперфосфатемия, усиление протеинурии, лейкопения при длительном использовании и др. Стоимость лечения ЭПО крайне высока, что также ограничивает его применение.

**Назначение препаратов железа.** При сопутствующем абсолютном дефиците железа больным рекомендуется дополнительно назначать препараты железа парентерально, поскольку всасывание микроэлемента в двенадцатиперстной кишке при АХЗ подавлено. Ферротерапия не рекомендуется у пациентов с АХЗ без подтвержденного дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (> 200 мкг/л) из-за риска развития побочных эффектов. Избыточное количество железа приводит к образованию токсичных гидроксид-радикалов, что может вызывать повреждение тканей и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Применение препаратов железа для внутривенного введения с патогенетической точки зрения более целесообразно при АХЗ, чем внутримышечный способ введения. Однако, если лечение препаратами железа назначается в монорежиме, возможно формирование резистентности к терапии. Это связано с неадекватно низкой продукцией ЭПО, характерной для АХЗ. Следовательно, наиболее эффективной схемой лечения АХЗ является комбинированное использование р-ЭПО и внутривенных препаратов железа. При таком способе терапии достигается более быстрое повышение концентрации гемоглобина.

Рассматривается и изучается применение дополнительных препаратов при АХЗ (малые молекулы, моноклональные антитела), которые оказывают ингибирующее действие на выработку цитокинов или активность гепсидина и тем самым повышают доступность железа на фоне АХЗ.

#### **Препараты моноклональных антител при АХЗ:**

- Тоцилизумаб (рекомбинантное моноклональное антитело класса IgG к рецептору ИЛ-6). Препарат одобрен к применению для

лечения ревматоидного артрита и ювенильного ревматоидного артрита.

- Ситуксимаб (химерное моноклональное антитело, связывается с ИЛ-6). По результатам исследования отмечено снижение гепсидина и корригирующее влияние на анемию у больных раком почки [30]. Препарат одобрен для применения в США в 2014 г.
- Гепсидинсвязывающие средства (моноклональные антитела, мишенью которых является пептид гепсидин) — проводятся клинические исследования [31, 32].
- Ингибиторы продукции гепсидина (инактивация мРНК гепсидина, инактивация мРНК рецептора трансферрина, дериваты гепарина) — на стадии исследований [33–35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АХЗ — это вторичная анемия, возникающая на фоне острых или хронических инфекционных, воспалительных заболеваний, опухолевых или аутоиммунных процессов. Среди патогенетических механизмов развития АХЗ рассматривается выраженная активность провоспалительных цитокинов, повышенная продукция острофазового белка гепсидина, иммунный механизм нарушения метаболизма железа, секвестрация железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, неадекватно низкий уровень ЭПО относительно степени анемии, угнетение эритропоэза.

Базовые принципы терапии АХЗ направлены прежде всего на лечение основного заболевания и включают применение ЭСП (р-ЭПО), дополнительное использование препаратов железа парентерально (при сопутствующем абсолютном и функциональном дефиците железа), назначение гемотрансфузий по показаниям.

Среди перспективных направлений терапии АХЗ изучается использование хелатов железа для усиления выработки эндогенного ЭПО, применение антагонистов гепсидина и цитокинов (малые молекулы, моноклональные антитела) для предотвращения перегрузки железом тканевых макрофагов при хроническом воспалении.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** Н.В. Куркина, А.В. Полагимова.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Н.В. Куркина, А.В. Полагимова.

**Подготовка рукописи:** Н.В. Куркина.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андреев Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний. Российский медицинский журнал. 2014;20(2):50–5. [Andreichev NA, Baleeva LV. Anemia of chronic diseases. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2014;20(2):50–5. (In Russ)]
2. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: НижГМА, 2013. 400 с. [Volkova SA, Borovkov NN. Osnovy klinicheskoi gematologii: uchebnoe posobie. (Fundamentals of clinical hematology: learning guide.) Nizhny Novgorod: NizhGMA Publ.; 2013. 400 p. (In Russ)]
3. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. Chest. 2005;127(3):825–9. doi: 10.1378/chest.127.3.825.
4. Будневский А.В., Есауленко И.Е., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемия при хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив. 2016;88(3):96–9. doi: 10.17116/terarkh201688396-99. [Budnevskiy AV, Esaulenko IE, Ovsyannikov ES, Zhulina YuG. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(3):96–9. doi: 10.17116/terarkh201688396-99. (In Russ)]
5. Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии. Пульмонология. 2018;28(6):730–5. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735. [Zhulina YuG, Budnevskiy AV, Fes'kova AA, Ovsyannikov ES. About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia. Pulmonologiya. 2018;28(6):730–5. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735. (In Russ)]
6. Tsantes AE, Tassiopoulos ST, Papadimitriou SI, et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59(5–6):379–83. doi: 10.1007/s00228-003-0640-0.
7. Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T, et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Curr Top Med Chem. 2004;4(4):483–6. doi: 10.2174/1568026043451311.
8. Рукавицын О.А. Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с. [Rukavitsyn OA. Gematologiya. Natsional'noe rukovodstvo. (Hematology. National Guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2017. 784 p. (In Russ)]
9. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;52(10):818–27. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
10. Снеговой А.В., Аapro М., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016;4:368–77. [Snegovoi AV, Aapro M, Gladkov OA, et al. Practical guidelines for anemia treatment in oncological patients. Zlokachestvennye opukholi. 2016;4:368–77. (In Russ)]
11. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin Immunol. 1999;92(2):153–60. doi: 10.1006/clim.1999.4736.
12. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. PLoS One. 2014;9(1):e84943. doi: 10.1371/journal.pone.0084943.
13. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin. 2004;20(9):1501–10. doi: 10.1185/030079904X2763.
14. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(Suppl 7):36–40. doi: 10.1093/ndt/16.suppl\_7.36.
15. Thorp ML, Johnson ES. Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end stage renal disease among patients with chronic kidney disease. Nephrology. 2009;14(2):240–6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.01065.x.
16. Andrews M, Arredondo M. Ferritin levels and hepcidin mRNA expression in peripheral mononuclear cells from anemic type 2 diabetic patients. Biol Trace Elem Res. 2012;149(1):1–4. doi: 10.1007/s12011-012-9389-6.
17. Zoppini G, Targher G, Conchola M, et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. Atherosclerosis. 2010;210(2):575–80. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.008.
18. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, et al. Mild anemia is frequent and associated with micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diab Invest. 2010;1(6):273–8. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00060.x.
19. Roy CN, Mak HH, Akpan I, et al. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. Blood. 2007;109(9):4038–44. doi: 10.1182/blood-2006-10-051755.

20. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol.* 2009;46(4):387–393. doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.06.001.

21. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 178 с.

[Morschakova EF, Pavlov AD, Rumyantsev AG. Eritropoez, eritropoetin, zhelezo. (Erythropoiesis, erythropoietin, iron.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013. 178 p. (In Russ)]

22. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология.* 2016;11(1):37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.

[Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology.* 2016;11(1):37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46. (In Russ)]

23. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний (электронный документ). Доступно по: <https://nodgo.org/sites/default/files/%D0%A4%D0%9A%D0%A0%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B8%20%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D0%B5%D0%B9.pdf>. Ссылка активна на 13.04.2021.

[Rumyantsev AG, Maschan AA. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of anemia of chronic diseases. [Internet] Available from: <https://nodgo.org/sites/default/files/%D0%A4%D0%9A%D0%A0%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B8%20%D1%85%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D0%B5%D0%B9.pdf>. (accessed 13.04.2021) (In Russ)]

24. Nemeth E, Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(4):671–81. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.

25. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002;16(2):87–96. doi: 10.1054/blre.2002.0193.

26. Сморкалова Е.В. Иммуногематологические особенности железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2012. 22 с.

[Smorkalova EV. Immunogematologicheskie osobennosti zhelezodefitsitnoi anemii i anemii khronicheskikh zabolevaniy. (Immunohematological characteristics of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases.) [dissertation] Ufa; 2012. 22 p. (In Russ)]

27. Kato Y, Takagi C, Tanaka J, et al. Effect of daily subcutaneous administration of recombinant erythropoietin on chronic anemia in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 1994;33(4):193–7. doi: 10.2169/internalmedicine.33.193.

28. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker CH, et al. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. *Rheumatol Int.* 1999;18(5–6):201–6. doi: 10.1007/s002960050085.

29. Arndt U, Kaltwasser JP, Gottschalk R, et al. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol.* 2005;84(3):159–66. doi: 10.1007/s00277-004-0950-z.

30. Schipperus M, Rijnbeek B, Reddy M, et al. CNTO328 (Anti-IL-6 mAb) Treatment Is Associated with An Increase in Hemoglobin (Hb) and Decrease in Hepcidin Levels in Renal Cell Carcinoma (RCC). *Blood.* 2009;114(22):4045. doi: 10.1182/blood.v114.22.4045.4045.

31. Hohlbaum A, Gille H, Christian J, et al. Iron mobilization and pharmacodynamic marker measurements in non-human primates following administration of PRS-080, a novel and highly specific antihepcidin therapeutic. *Am J Hematol.* 2013;88(5):E41.

32. Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood.* 2013;121(12):2311–5. doi: 10.1182/blood-2012-09-456756.

33. Poli M, Girelli D, Campostrini N, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood.* 2011;117(3):997–1004. doi: 10.1182/blood-2010-06-289082.

34. Crosby JR, Gaarde WA, Egerston J, et al. Targeting hepcidin with antisense oligonucleotides improves anemia endpoints in mice. *Blood.* 2006;108(11, Pt 1):269. doi: 10.1182/blood.v108.11.269.269.

35. Akinc A, Chan-Daniels A, Sehgal A, et al. Targeting the hepcidin pathway with RNAi therapeutics for the treatment of anemia. *Blood.* 2011;118(21):688. doi: 10.1182/blood.v118.21.688.688.

36. Гармиш Е.А. Анемия хронического воспаления при ревматоидном артрите: патогенез и выбор терапии. *Украинский ревматологический журнал.* 2016;1(63):39–41.

[Garmish EA. Anemia of chronic inflammation of rheumatoid arthritis: pathogenesis and choice of treatment. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal.* 2016;1(63):39–41. (In Russ)]