

Анемия хронических заболеваний

Князькова И.И., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Издавна в медицинской и художественной литературе слабость, потеря веса и бледность описывали как симптомы хронического заболевания. Однако, несмотря на то, что изучение крови и кровопусканий берут свое начало с древнейших времен, до начала XIX века связь между бледностью при туберкулезе («чахотке») и изменениями крови не рассматривалась. В 1842 году французские исследователи отметили в крови больных брюшным тифом и оспой уменьшение массы эритроцитов в сравнении со здоровыми лицами. Появление методик подсчета эритроцитов и измерения концентрации гемоглобина позволило установить, что при распространенных на тот момент в мире инфекциях пневмонии, туберкулезе, брюшном тифе, сифилисе, обнаруживалась анемия, соответственно, получившая название «анемия воспаления», первое описание которой принадлежит Maxwell Wintrobe и George Cartwright в 1949 году [1]. В отдельную нозологическую единицу анемия хронических заболеваний выделена в 1952 году. У анемии хронических заболеваний есть еще название «анемия воспалительного ответа».

В начале 1980-х годов Eugene Weinberg (штат Индиана) представил теорию, согласно которой все живые существа, включая бактерий и опухолевые клетки, зависимы от железа, необходимого для поддержания жизни, подобно людям, и растениям [2, 3]. И, хотя анемия хронических заболеваний сопровождает ряд жизнеугрожающих заболеваний, фактически анемия воспалительного ответа является природным защитным механизмом, который используется человеческим организмом для ограничения количества свободного железа при попадании потенциально опасных агентов. При появлении потенциальной угрозы для нашего организма, железо депонируется в молекулы ферритина, что делает его недоступным для потенциально опасных агентов. При этом железа в доступной форме достаточно только для образования эритроцитов, и не остается для поддержания опасных патогенов. В зависимости от этиологии заболевания у человека с анемией хронических заболеваний будет выявляться умеренное снижение гемоглобина через небольшой промежуток времени вслед за воспалительным ответом на инфекцию или заболевание.

В представленном обзоре суммированы данные по распространенности, этиологии, патогенетическим механизмам развития, диагностические подходы и современные стратегии лечения анемии хронических заболеваний.

Определение. Анемия - это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови [4]. Согласно критериям ВОЗ, анемией является снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин.

Анемия хронических заболеваний или анемия воспаления это распространенный тип анемии, развивающийся у больных с инфекционными, воспалительными или опухолевыми заболеваниями [1]. Отличительной особенностью анемии воспаления является снижение сывороточного железа, однако в отличие от истинного дефицита железа, этот микроэлемент сохраняется в макрофагах и, таким образом, его запасы в организме могут увеличиваться, в связи с чем было предложено еще одно название - «железодефицитная анемия с ретикулоэндотелиальным сидерозом» [1]. При хроническом воспалении сывороточный трансферрин также снижается, однако, это «запаздывающий» показатель, поскольку характеризуется более длительным периодом полураспада (около 8 дней) по сравнению с железом (около 1,5 часов) [4]. Эритроциты, как правило, нормальных размеров с нормальным содержанием гемоглобина при одновременном уменьшении количества эритроцитов (нормоцитарная, нормохромная анемия). Однако, в ряде случаев, особенно при длительном течении заболевания, возможно незначительное уменьшение размеров эритроцитов и содержания гемоглобина [5].

Эпидемиология.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) порядка 2 млрд человек, или 30% от общей численности населения планеты страдают от анемии [6]. Причем

распространенность анемии в развивающихся и развитых странах составляет 43% и 9%, соответственно [7]. В США распространенность анемии различных типов среди пожилых людей (65 лет и старше) составляет от 10 до 11%. При этом одна треть случаев приходится на анемии, обусловленные хроническими заболеваниями [8]

Анемия хронических заболеваний является наиболее распространенной (занимает 2-е место после железодефицитной анемии) среди анемий в мире и сопровождается инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания, хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, цирроз печени и др. [9]. Частота выявления анемии хронических заболеваний в зависимости от этиологического фактора представлена в таблице 1.

Таблица 1. Основные причины анемии хронических заболеваний [9 с изменениями]

Ассоциированные заболевания	Распространенность, %
Инфекции (острые и хронические) Вирусные инфекции, включая ВИЧ Бактериальные Паразитарные Грибковые	18 – 95 [10-12]
Злокачественные новообразования Гематологические Солидная опухоль	30 – 77 [13-15]
Аутоиммунные Ревматоидный артрит Системная красная волчанка и заболевания соединительной ткани Васкулиты Саркоидоз Воспалительные заболевания кишечника	8 – 71 [16, 9, 17, 18]
Хроническая реинфекция после трансплантации органа	8 – 70 [19-21]
Хроническая болезнь почек	23 – 50 [22-24]

Анемия является частым осложнением **хронической болезни почек (ХБП)**. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в 2007-2010 гг. [25] позволил установить, что распространенность анемии у пациентов с ХБП встречается вдвое чаще (15,4%) по сравнению с общей популяцией (7,6%) и увеличивается по мере прогрессирования ХБП от 8,4% при ХБП I стадии до 53,4% при ХБП V стадии. В исследовании PAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency) [26] установлено, что частота анемии при ХБП в целом составляет 47%: при ХБП I стадии - 26,7%, среди пациентов с ХБП V стадии – 75,5%. У пациентов с ХБП анемия может развиваться по разным причинам. Непосредственной причиной анемии при патологии почек считается недостаточная секреция эритропоэтина в ответ на снижение уровня гемоглобина. Кроме того, при ХБП снижается степень абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте и нарушается поступление железа в костный мозг и его высвобождение из макрофагов и энтероцитов, что характерно для анемии воспаления. Следует подчеркнуть, что анемия способствует прогрессии ХБП. Продемонстрировано, что каждое снижение гемоглобина на 1 г/дл повышает вероятность терминальной стадии ХБП на 11% [27, 28].

В ретроспективном когортном исследовании [27] изучено прогностическое значение анемии у 5885 пациентов с ХБП. Установлено, что у пациентов с тяжелой анемией (гемоглобин <10,5 г/дл) отмечена более высокая смертность (отношение рисков (ОР) = 5,27, ДИ от 4,37 до 6,35), частота сердечно-сосудистых госпитализаций (ОР = 2,18, ДИ от 1,76 до 2,70) и терминальной стадии заболевания почек (ОР = 5,46, ДИ от 3,38 до 8,82) в сравнении с пациентами с нормальной концентрацией гемоглобина. Следовательно, уровень снижения гемоглобина является не только маркером прогрессирования ХБП, но и прямым независимым предиктором неблагоприятного прогноза и ассоциированных с ХБП осложнений.

Таким образом, у большинства пациентов с почечной недостаточностью обнаруживается анемия. При хронической почечной недостаточности дефицит железа может развиваться при гемодиализе вследствие кровопотери и применения специальных фильтров для удаления из состава крови отработанных веществ. Снижение уровня железа и фолиевой кислоты, необходимых нутриентов для нормального образования эритроцитов, также способны вносить вклад в развитие анемии у пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Распространенность анемии у пациентов с **сердечно-сосудистыми заболеваниями** оценивалась в ряде исследований. Продемонстрировано, что у пациентов с **ишемической болезнью сердца (ИБС)** анемия составляет от 10 до 30% [29-31], а при хронической сердечной недостаточности - варьирует в широком диапазоне от 4 до 61% (в среднем 18%) в зависимости от тяжести основного заболевания и используемых критериев анемии [32]. Так, по данным ретроспективного анализа [33] историй болезней больных ИБС, стенокардией напряжения анемия встречалась в 11,2% наблюдений, среди протоколов вскрытия умерших больных острым инфарктом миокарда анемия отмечена в 35,7% случаев. Среди больных ИБС, стенокардией напряжения, сочетающейся с анемией, в 85,4% случаев имеет место снижение сывороточного железа ниже 12 мкмоль/л. В структуре анемий у больных ИБС преобладает железодефицитная анемия - 65,8% случаев, анемия хронических заболеваний выявлялась в 19,5%, В12-дефицитной анемией - 14,6% случаев.

Хроническая сердечная недостаточность. По данным мета-анализа [34] 34 опубликованных исследований (за период 2001-2007 гг.), включавшем 153180 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), распространенность анемии составила 37,2%. что согласуется с результатами проспективного регистра STAMINA-HFP (Study of Anemia in a Heart Failure Population) [35], включавшего 1076 амбулаторных больных с ХСН, в котором частота анемии составила 34% (критерии ВОЗ). В Канадском популяционном исследовании [36], включавшем 12065 пациентов с впервые выявленной ХСН при выписке из стационара анемия обнаружена в 17% случаев, из них более чем у половины пациентов (58%) была анемия хронических заболеваний. В целом, распространенность анемии у пациентов с ХСН варьирует от 14% до 56% по данным амбулаторных реестров и от 14% до 61% у пациентов стационаров [37, 38]. Такой широкий диапазон показателей связан с отсутствием единого подхода к диагностике анемий, гендерными и возрастными различиями пациентов [36], наличием ассоциированных состояний, в частности, хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии [39] и функционального класса ХСН [40].

Продемонстрировано, что у больных ХСН более часто выявляется нормоцитарная анемия – до 57% случаев [41], ассоциированная с дисфункцией почек и снижением секреции эритропоэтина [42]. Для хронического течения анемии характерны плохая утилизация железа и выраженная активация цитокинов, что встречается у 57% пациентов [36, 41]. Так, развитию анемии способствует повышение уровня фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ХСН, которое коррелирует с тяжестью анемии [37]. В исследовании Ускач ТМ. [43], включавшем 1122 пациента, госпитализированных с ХСН II-IV функционального класса (NYHA), отмечено, что частота анемии составляет 28,3%. Основными причинами развития анемии у пациентов с ХСН являются: анемия хронических заболеваний - 44,8%, железодефицит - 32,8%, гемодилуция - 12,6%, хроническая почечная недостаточность - 8,5%, дефицит витамина В12-дефицит - 1,3%.

Продемонстрировано, что анемия является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у больных с ХСН. Так, многофакторный анализ данных исследования SOLVD [44] показал, что снижение гематокрита на 1% ассоциируется с 3%-ным увеличением общей смертности больных ХСН. Исследование OPTIME продемонстрировало увеличение риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина менее 12 г/дл [45]. При этом более тяжелый функциональный класс ХСН по NYHA ассоциировался с более низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем креатинина.

Сахарный диабет. Сахарный диабет - это хроническое потенциально инвалидизирующее заболевание с высоким риском развития тяжелых хронических микро- и макрососудистых осложнений и преждевременной смертностью [46-48]. Следует отметить то обстоятельство, что

период от возникновения сахарного диабета 2 типа до его выявления может составлять от 7 до 12 лет [49], и на момент установления диагноза до 50% больных имеют те или иные осложнения [50]: ретинопатию – 35%, полинейропатию – 12%, протеинурию – 2% [51]. Показано, что у больных сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых заболеваний достигает 20% при длительности заболевания до 7 лет [52]. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сахарным диабетом в 3,8 раз выше, чем в популяции в целом [53]. Диабетическая ретинопатия является причиной 12000 – 24000 новых случаев слепоты ежегодно [54]. Причем, более чем у 60% больных сахарным диабетом 2 типа ретинопатия развивается через 20 лет от начала заболевания [55]. В случае сахарного диабета 1 типа ретинопатия развивается в 25% после 5 лет, 80% через 15 лет и почти 100% случаев через 20 лет от начала заболевания [56].

Продемонстрировано, что почти 40% пациентов с сахарным диабетом страдают заболеваниями почек [57]. Снижение почечной функции и рост провоспалительных цитокинов способствуют снижению уровня гемоглобина в этой когорте пациентов. Состояние хронического воспаления при ХБП препятствует кишечному всасыванию железа и мобилизации его из депо [9]. Таким образом, у больных сахарным диабетом с патологией почек более высокий риск развития анемии [57]. Кроме того, у больных сахарным диабетом с анемией экспрессия провоспалительных цитокинов возрастает в сравнении с пациентами без анемии [58].

В итальянском исследовании [59] отмечено, что анемия при сахарном диабете без ХБП выявлялась в 16% случаев. Более часто анемия обнаруживалась при сахарном диабете с ХБП по сравнению с пациентами с ХБП без диабета (61,7% против 52%, $p < 0,05$). Причем, в когорте пациентов с диабетом и ХБП распространенность анемии была существенно выше только при ХБП 4 и 5 стадий. В ряде других исследований [60-65] подтверждено, что частота анемии возрастает при прогрессировании почечной дисфункции и диабетической нефропатии. Продемонстрировано, что анемия является существенным показателем, связанным с диабетической ретинопатией, ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность сахарного диабета, курение, наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемии, лечение сартанами, скорость клубочковой фильтрации и стадию диабетической нефропатии. Данные клинических исследований [66, 67] позволили установить, что анемия является предиктором общей смертности и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, независимо от наличия ХБП.

В исследовании Hosseini MS и соавт. [68], включавшем пациентов с сахарным диабетом 2 типа, распространенность анемии составила 30,4%, причем в 15,1% случаев нормохромная нормоцитарная, 14,4% - гиперхромная микроцитарная и 1% - гиперхромная макроцитарная. Выявлена положительная корреляция между продолжительностью сахарного диабета и анемией. Микрососудистые осложнения более часто развивались при нормоцитарной или микроцитарной анемии. У пациентов с анемией в 43% случаев скорость клубочковой фильтрации была более 90 мл/мин и 19,4% отмечена нормоальбуминурия. Установлена выраженная ассоциация нейропатии, нефропатии, ретинопатии с анемией (отношение шансов 1,99, 1,7, и 1,5, соответственно).

В исследовании Куфелкиной Т.Ю. [69] установлено, что сниженный уровень гемоглобина отмечается у 19% больных сахарным диабетом 1 типа. При этом анемия в 86% случаев легкой степени тяжести, носит в 63% нормохромный, в 56% нормоцитарный и в 86% норморегенераторный характер. Продемонстрировано, что у больных сахарным диабетом 1 типа в 54,8% всех случаев анемического синдрома составляет железодефицитная анемия, в 23,6% - анемия хронических заболеваний. Дефицит фолиевой кислоты встречается у 37,7% больных СД 1 типа не зависимо от стадии диабетической нефропатии. Дефицит витамина В12 выявляется чаще (4,3%), чем в популяции (0,1%). У 32,2% больных имеется сочетание различных причин анемического синдрома. Кроме того, показано, что уровень скорости клубочковой фильтрации ниже при СД 1 типа с анемией хронических заболеваний в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1 типа и железодефицитной анемией. У больных сахарным диабетом 1 типа с анемией хронических заболеваний имеются нарушения реабсорбционной функции канальцев почек с признаками деструкции почечных цитомембран в отличие от больных железодефицитной

анемией. Также представляет интерес обнаруженная в работе существенная разница в выработке эритропоэтина в зависимости от вида анемии. У больных сахарным диабетом 1 типа с анемией хронических заболеваний по мере прогрессирования ХБП уровень эритропоэтина существенно снижается, по сравнению с больными сахарным диабетом с железодефицитной анемией. Причем у больных с железодефицитной анемией, несмотря на значительное поражение функции, сохраняется ответ на снижение уровня гемоглобина в виде увеличения выработки эритропоэтина. Наконец, в связи с различным генезом и частым сочетанием причин анемии при сахарном диабете 1 типа, проведение дифференциального диагноза анемического синдрома необходимо для назначения этиологического лечения.

Установлено, что у пациентов с **ревматоидным артритом** анемии развивается у 39-53%, причем в 77% случаев - анемия хронических заболеваний и 23% - железодефицитная анемия [70]. В другом исследовании [71], включавшем 89 пациентов с ревматоидным артритом, анемия диагностирована у 57 (64%) пациентов. При этом железодефицитная анемия была выявлена в 56%, анемия хронических заболеваний –25%, смешанная –19% случаев.

Van Iperen CE и соавт. [72] отметили, что анемия воспаления вносит существенный вклад в увеличение частоты или ухудшение течения анемии у больных, находящихся на лечении в отделении неотложной помощи. Walsh T.S. и соавт. [73] в обсервационном когортном исследовании изучили распространенность анемии у больных отделения неотложной помощи на момент выписки из стационара и морфологические свойства эритроцитов у пациентов с анемией. Установлено, что при выписке из стационара 283 пациентов у 77,4% (при 95% ДИ от 72,2 до 82,1) отмечена анемия, причем, в 82% случаев обнаружена нормохромная нормоцитарная анемия (анемия воспаления) и 12% гипохромия и/или микроцитоз эритроцитов (железодефицитная анемия). Представляет интерес работа Wong P. и соавт. [74], в которой изучена частота развития анемии у пациентов в период стационарного лечения. В исследование вошло 98 пациентов, поступивших в терапевтический стационар с нормальным содержанием гемоглобина, и находившихся на лечении не менее 1 недели. Отмечено, что у 64 (65,3%) пациентов в больнице развилась анемия, причем наиболее частой была анемия хронических заболеваний (в 57,4% случаев).

Анемия хронических заболеваний обнаруживается **при злокачественных новообразованиях**, в том числе болезни Ходжкина, неходжкинской лимфоме и раке молочной железы. Аналогично инфекционным и воспалительным заболеваниям, при злокачественных новообразованиях в организме отмечается стимуляция секреции провоспалительных цитокинов. Течение анемии также ухудшают химио- и лучевая терапия, которые оказывают повреждающее воздействие на костный мозг, а также инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками. Установлено, что анемия при опухолевых заболеваниях системы крови является частым симптомом болезни, значительно ухудшает течение и прогноз основного заболевания. Распространенность анемии у пациентов гемобластозами варьирует от 22% до 90% [75-80]. При некоторых заболеваниях, в частности, при миелодиспластическом синдроме, анемия может быть единственным проявлением заболевания. У больных индолентными формами лимфопролиферативных заболеваний анемия нередко является основанием для назначения химиотерапии [81].

Гомеостаз железа

Железо является важнейшим регулирующим фактором жизнедеятельности организма человека [82]. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, таких как энергетический обмен, дыхание, кроветворение, синтез ДНК и деление клеток, иммунобиологические и окислительно-восстановительные реакции, апоптоз и др. Этот химический элемент обеспечивает синтез гемоглобина и транспорт кислорода с помощью гемоглобина эритроцитов из легких в органы и ткани (дыхательная функция крови), а также накопление кислорода в миоглобине [5]. Однако при увеличении содержания железа в клетках, превышающего физиологические нормы, вследствие каталитического действия происходит образование чрезвычайно опасных гидроксильных радикалов, инициирующих пероксидативное

повреждение клеточных мембран с последующей гибелью клеток. Следовательно, стабильная регуляция гомеостаза железа чрезвычайно важна для поддержания жизненно важных клеточных функций и предупреждение повреждения и гибели клеток [83].

Гомеостаз железа поддерживается на посттранскрипционном уровне при участии цитоплазматических белков, в частности железо-регуляторного белка (IRP) и железо-регуляторного элемента (IRE) [84]. При дефиците железа в клетках стимулируется взаимодействие железо-регуляторного элемента (IRE) с железо-регуляторным белком (IRP), а образование ферритина блокируется. В случае же избытка метаболически активного железа в клетках взаимодействие железо-регуляторного элемента (IRE) с железо-регуляторным белком (IRP) значительно снижается [85]. Также на взаимодействие железо-регуляторного элемента (IRE) с железо-регуляторным белком (IRP) оказывают влияние неустойчивые радикалы, образующиеся активированными иммунными клетками [86].

Следует отметить, что железо содержится в клетках иммунного ответа и, таким образом, участвует в поддержании иммунного гомеостаза организма. Адекватное обеспечение железом организма особенно важно для обеспечения иммунного контроля в связи с его стимулирующим влиянием на иммунные клетки, клеточно-опосредованный иммунный ответ и активацию цитокинов [87]. Предполагается, что, как дефицит, так и избыток железа, могут оказывать определенное влияние на иммунную систему, в частности, изменять пролиферацию и активацию NK-клеток, T- и B-клеток. Предполагается способность концентрации железа в клетке контролировать дифференциацию и пролиферацию клеток T-хелперов, моноцитов и макрофагов [88].

Патогенез

Анемия хронических заболеваний - клинический синдром, сопровождающий различные заболевания, в том числе хронические инфекции, злокачественные новообразования, ревматоидный артрит и хронические заболевания почек [89]. Этиология анемии хронических заболеваний многогранна и недостаточно изучена. До недавнего времени молекулярные механизмы и патогенез нарушений распределения железа при анемии хронических заболеваний были не известны. Однако исследования последних десятилетий позволили установить полифакториальные патофизиологические механизмы анемии хронических заболеваний (рис.1). Так, секреция провоспалительных цитокинов при острой инфекции или хроническом заболевании может изменить системный метаболизм железа, посредством избыточного синтеза ключевого железо-регуляторного гормона гепсидина [90, 91]. Кроме того, гепсидин ингибирует экспорт железа из клеток, блокируя активность ферропортина, а избыток гепсидина является первопричиной снижения сывороточного железа и, в связи с этим нарушения нормального эритропоэза, наблюдающихся при анемии хронических заболеваний [91].

Установлена несомненная связь между активацией иммунных клеток и ответом провоспалительных цитокинов, которые угнетают выработку эритропоэтина в почках, подавляют пролиферацию клеток эритроидного ростка, сокращают продолжительность жизни эритроцитов и в целом способствуют дисрегуляции гомеостаза железа [92]. Так, отмечено, что интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа ингибируют синтез эритропоэтина в почках посредством активации гена GATA-2 и нуклеарного фактора и экспрессию трансферрина, вследствие чего снижается доставка железа в костный мозг и уменьшается захват железа эритробластами [93]. Провоспалительные цитокины оказывают влияние на процессы депонирования и транспорта железа. Установлено, что интерлейкин-6 угнетает экспрессию белка ферропортина на мембране клеток-депо железа (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов). Этот белок отвечает за транспорт железа из клетки наружу, таким образом, при его уменьшении нарушается высвобождение железа из депо. Итак, повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов является ключевым звеном патогенеза анемии хронических заболеваний. Они приводят к угнетению синтеза эритропоэтина и значительно снижают его эффекты, направленные на усиление пролиферации и созревания эритроидных предшественников [94].

Основной особенностью анемии хронических заболеваний является накопление железа в макрофагах, являющихся частью ретикулоэндотелиальной системы, и снижение содержания

железа в крови [95]. В результате «перераспределения» железа из костного мозга в другие макрофагальные депо, где оно оказывается недоступным для эритропоэза, несмотря на адекватное или высокое содержание железа в организме («функциональный дефицит железа»).

Экспериментальные данные [96] указывают на существенную роль гепсидина в функциональном дефиците железа, наблюдающемся при анемии хронических заболеваний. Продемонстрировано, что у мышей избыточная экспрессия гепсидина приводит к развитию классических признаков анемии хронических заболеваний, в частности, снижению содержания железа в крови и его аккумуляции в макрофагах [97].

Гепсидин - это белок острой фазы воспаления, который синтезируется печенью в ответ на воздействие липополисахаридов микробных клеток и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и др.). Продемонстрировано, что при тяжелых инфекциях содержание гепсидина в крови и моче возрастает в сотни раз [96]. В последующем было установлено существенная роль гепсидина в гомеостазе железа в организме. Доказано, что он является отрицательным регулятором обмена железа. При повышении лабильного пула железа отмечается экспрессия гена гепсидина в печени, возрастание содержания мРНК и повышение содержания гепсидина в крови [98]. Под влиянием гепсидина уменьшается всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, блокируется высвобождение железа из макрофагов и снижается способность красного костного мозга его усваивать. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема. Таким образом, увеличение гепсидина в крови в ответ на инфекционное воспаление, или повышение содержания железа в крови блокирует транспорт железа из разных клеток и тканей (энтероцитов, макрофагов и др.) и не допускает перегрузку железом в организме. При этом гиперэкспрессия гена гепсидина и повышение гормона гепсидина в крови приводит к острому дефициту железа. Кроме того, функциональному дефициту железа способствуют повышение уровня ферритина и удержанию железа в макрофагах под действием провоспалительных цитокинов, а также уменьшение экспрессии мРНК и синтеза транспортного белка ферропортина в ответ на липополисахариды и интерферон-гамма, приводящее к нарушению высвобождения железа из макрофагов [97]. Наряду с этим отмечено, что гепсидин может инициировать деградацию ферропортина [99].

Предполагается, что провоспалительный цитокин IL-1 β индуцирует продукцию лактоферрина, который, в свою очередь, связывает свободное железо и доставляет его к макрофагам, где оно и депонируется [4].

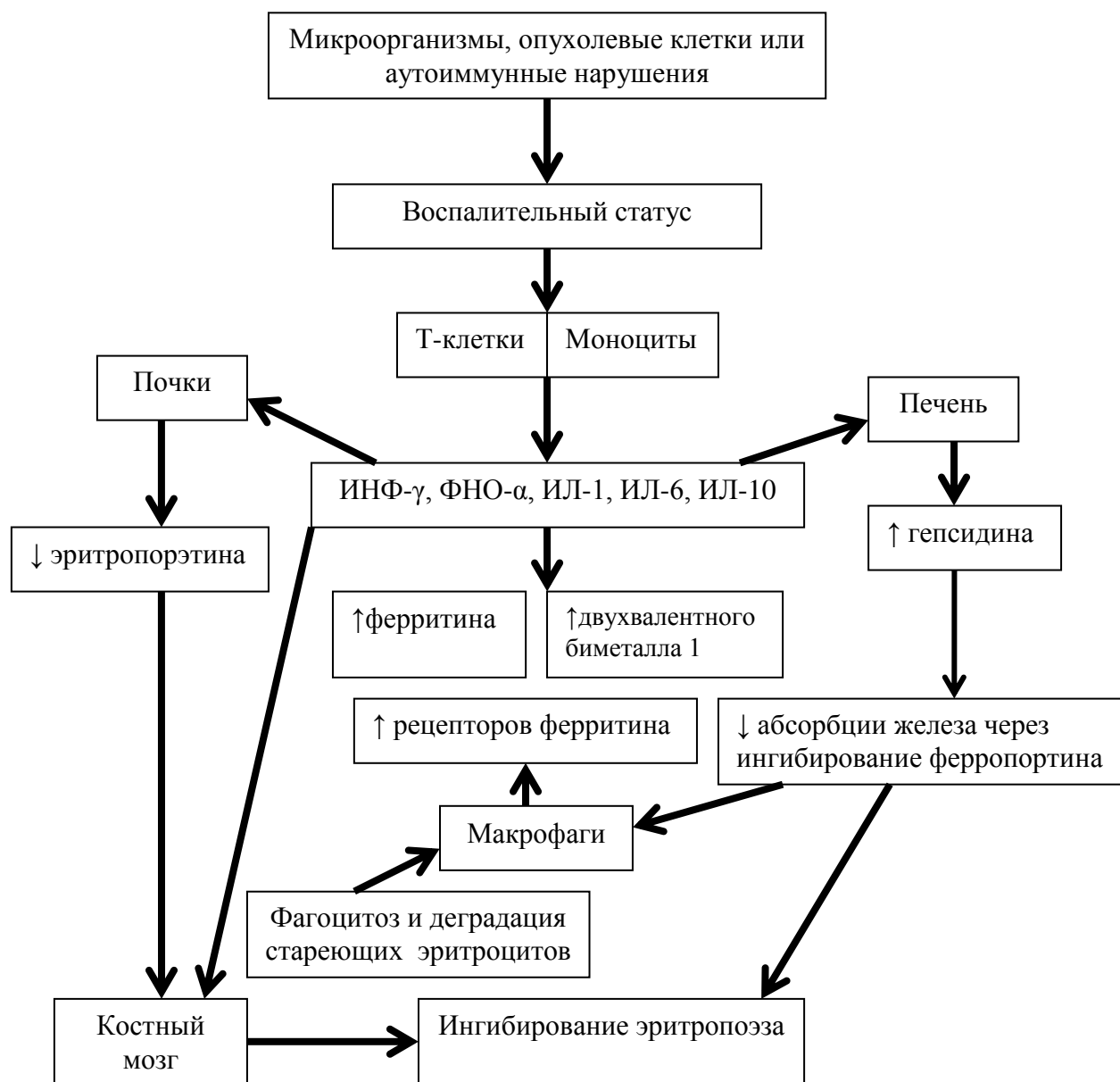


Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития анемии хронических заболеваний [100]. Сокращения: ИЛ – интерлейкин, ИНФ-γ – интерферон-гамма, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Классификация анемий

Классификация хронической анемии по степени тяжести (ВОЗ) [101]:

Степень тяжести	Уровень гемоглобина (г/л)
0 – норма	≥110
1 – легкая	95-109
2 – умеренная	80-94
3 – выраженная	65-79
4 – тяжелая (угрожающая жизни)	<65

Классификация анемии по среднему объему эритроцитов (MCV) [102]

Микроцитарная (MCV<80 фл) - железодефицитная анемия
--

<ul style="list-style-type: none"> - анемия хронических заболеваний - редкие анемии (талассемия, сидеробластная)
<p>Нормоцитарная (МСV 80-100 фл)</p> <p><i>С увеличением эритропоэза в костном мозге</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -гемолиз -острая кровопотеря <p><i>Со снижением эритропоэза</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -лейкоз -миелома -апластическая анемия <p><i>Нарушения синтеза эритропоэтина</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -болезни почек -болезни печени -хронические заболевания
<p>Макроцитарная (МСV>100 фл)</p> <p><i>Мегалобластная</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -В12-дефицитная анемия -Фолиеводефицитная анемия -Лекарственные средства (метотрексат, гидроксисурия и др.) <p><i>Немегалобластные</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -алкогольная висцеропатия -заболевания печени -хроническое обструктивное заболевание легких - миелодиспластический синдром

Клиническая картина

Анемии воспаления или хронических заболеваний, как правило, развивается при различных заболеваниях, поэтому специфичные для этой формы анемии клинические проявления отсутствуют. Медленное развитие и, как правило, легкая степень анемии, способствуют появлению незначительных клинических проявлений, либо таковые могут отсутствовать. В большинстве случаев симптомы основного заболевания преобладают над анемией, но иногда анемический синдром может быть его первой манифестацией. При анемии хронических заболеваний могут наблюдаться: усталость, слабость, бледность кожных покровов, сердцебиение, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке.

Особо следует подчеркнуть то обстоятельство, что при ряде хронических заболеваний имеются и другие факторы, приводящие к анемическому синдрому: железодефицит, недостаточность витамина В12, фолиевой кислоты, повторные кровотечения, гемолиз, хроническая почечная недостаточность с абсолютным дефицитом эритропоэтина, инфильтрация костного мозга при гемобластозах или метастазах солидной опухоли. Подобные случаи не могут рассматриваться как анемия хронических заболеваний.

Диагностика

Анемии хронических заболеваний присущи определенные общие признаки. Как правило, это нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин более 90 г/л), которая развивается в течение первых 2-х месяцев на фоне инфекции, воспалительных заболеваний или злокачественного новообразования и не прогрессирует. При уровне гемоглобина ниже 80 г/л следует думать о присутствии одного или более дополнительных факторов, участвующих в патогенезе анемии. Кроме того, выраженность анемии часто коррелирует с активностью и продолжительностью основного заболевания (хронической инфекции, заболеваний соединительной ткани и др.) [103]. Так, при инфекционных заболеваниях, протекающих с выраженной лихорадкой, тяжесть анемии больше, чем при менее выраженной температурной реакции. При инфицированных ранах степень анемии ассоциируется с количеством патогенов. Продемонстрирована связь между тяжестью анемии и активностью ревматоидного артрита (лихорадка, системные проявления, длительность утренней скованности, количество пораженных

суставов, уровень СОЭ). При метастатическом поражении внутренних органов выраженность анемии обычно больше, чем при локализованном раке, однако в этом случае следует иметь в виду возможность повторных кровопотерь и метастазов в костный мозг.

Дифференциальный диагноз анемии хронических заболеваний (табл.2). Продемонстрировано, что железodefицитная анемия характеризуется истощением запасов железа (снижение сывороточного железа, ферритина и компенсаторное повышение эритропоэтина) и сопровождается активацией факторов иммунной системы (повышение интерлейкина-1 β , адгезивной молекулы sICAM-1, и при легкой и средней степени анемии - увеличение лактоферрина). В отличие от железodefицитной анемии анемия хронических заболеваний характеризуется недостаточностью запасов железа (снижение сывороточного железа), без активационной реакции эритропоэтина на анемию, и сопровождается активацией иммунной системы (повышение ферритина, интерлейкина-1 β , молекулы адгезии sICAM-1 и лактоферрина) [104].

Таблица 2 Дифференциальная диагностика железodefицитной анемии (ЖДА), анемии хронических заболеваний (АХЗ) и их сочетания [105 с изменениями]

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание АХЗ и ЖДА
Гемоглобин	Снижен	Снижен	Снижен
Уровень железа в сыворотке крови	Снижен	Снижен	Снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС)	Снижена	Повышена	
Насыщение трансферрина	Снижена	Снижена	Снижена
Уровень ферритина в сыворотке крови	В норме или повышен	Снижен	Повышен
Уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови (sTfR)	В норме	Повышен	В норме или повышен
Соотношение растворимых рецепторов к трансферрину к log ферритина (индекс sTfR)	В норме NC (соотношение < 1)	Повышен (соотношение > 2)	Повышен (соотношение > 2)
Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови*	Повышен	В норме	Повышен
Уровень гепсидина	Повышен	Снижен	

Примечания: * - интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и другие.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность ферритина, растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR) и индекса sTfR, применяемых самостоятельно и в комбинации¹ [106]

Показатель	Чувствительность (% пациентов с ЖДА или ЖДА + АХЗ)	Специфичность (% пациентов с АХЗ без сопутствующей ЖДА)
Ферритин <15 нг/мл	41	96
Ферритин <30 нг/мл	59	93
sTfR \geq 21 нмоль/л (\geq 1,55 мг/л)	86	49
Индекс sTfR \geq 14 нмоль/л (\geq 1,03 мг/л)	81	83
Ферритин <15 нг/мл (или) sTfR \geq 21 нмоль/л (\geq 1,55 мг/л) (илм) индекс sTfR \geq 14 (\geq 1,03)	92	49

Примечание: 1 – одновременное применение трех параметров увеличивает частоту выявления ЖДА более чем в два раза, с 41% (одного ферритина) до 92% (ферритина, sTfR и индекса sTfR). Сокращения: ЖДА – железodefицитная анемия; АХЗ – анемия хронических заболеваний; sTfR - уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови.

В исследовании [106] установлено, что дополнительное определение уровня растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови (sTfR) и индекса sTfR, наряду с сывороточным ферритином значительно улучшает диагностику ЖДА, в частности, в ситуациях, когда рутинные маркеры содержания железа полностью не отражают диагностику сочетания железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний, в результате терапевтическое вмешательство откладывается. Доступность определения sTfR и индекса sTfR на автоматизированном гематологическом анализаторе, обычно используемых в стационарах и отдельных клинических лабораториях, значительно расширяет доступ к этим исследованиям (рис.2).

Алгоритм диагностики анемии хронических заболеваний

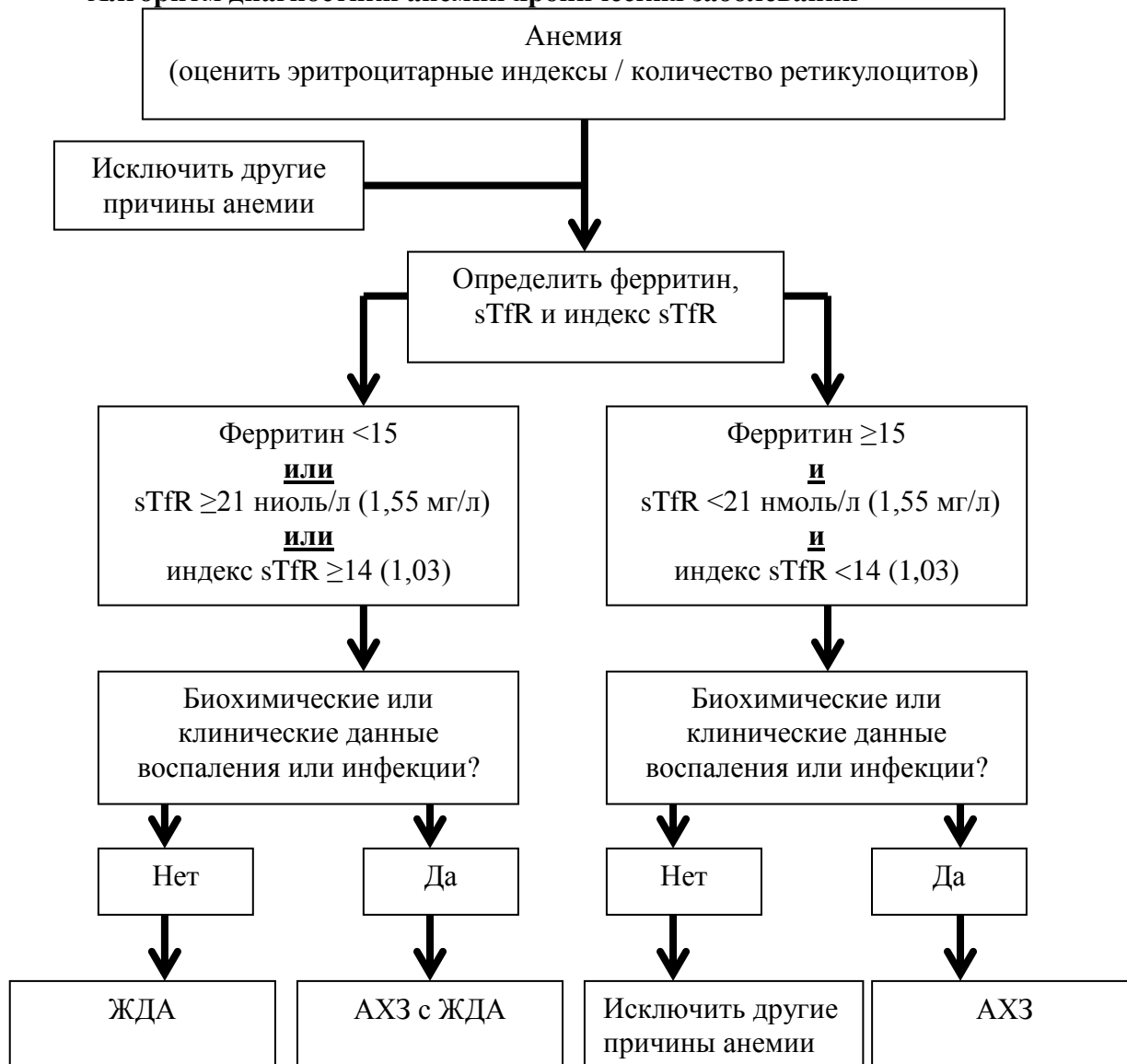


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний (АХЗ), железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронических заболеваний с железодефицитной анемией [106].

Лечение

Поскольку анемия хронических заболеваний является вторичным проявлением основного заболевания, лечение последнего будет корректировать и анемию. Однако, такое лечение не всегда возможно.

Непосредственно лечение анемии рассматривается в том случае, если она ухудшает работоспособность и качество жизни пациента или восстановление в процессе терапии основного заболевания. При этом такие жалобы как усталость или недомогание могут быть проявлением тяжелого воспалительного заболевания и цитокинзависимой активации, и не связаны с анемией.

Основные принципы лечения анемии хронических заболеваний представлены в таблице 4.

Таблица 4. Принципы ведения пациентов с анемией хронических заболеваний

<ul style="list-style-type: none"> - Лечение основного заболевания - Специфические средства лечения анемии показаны только при тяжелой степени, ограничивающей трудоспособность или повседневную активность - При тяжелой анемии показано переливание эритроцитарной массы - Эритропоэзстимулирующие препараты с или без сочетания с внутривенными препаратами железа (терапия «off label») - Методы лечения в стадии разработки включают инновационные эритропоэзстимулирующие средства, антицитокиновые препараты и средства, влияющие на цепь гепсидин-ферропортин
--

Продемонстрировано, что на фоне лечения основного заболевания в комплексе с препаратами железа отмечается нормализация гематологических и иммунологических показателей. Взаимодействие ферритина, эритропоэтина, интерлейкина-1 β , лактоферрина и молекулы адгезии sICAM-1 при анемии хронических заболеваний способствует блокаде доставки железа в эритроцит, активизации иммунитета, что приводит к компенсации основного заболевания и, затем, коррекции анемии [104].

К потенциальным методам лечения анемии воспаления относят: 1) переливание эритроцитарной массы, однако его применяют только в случае тяжелой степени анемии, 2) эритропоэзстимулирующие препараты с или без сочетания с внутривенными препаратами железа. Анемия хронических заболеваний не является зарегистрированным показанием к назначению эритропоэзстимулирующих препаратов, однако последние могут рассматриваться в качестве альтернативы многократным трансфузиям эритроцитов. В небольших исследованиях [107-109] отмечены положительные результаты применения эритропоэзстимулирующих препаратов при анемии хронических заболеваний.

В исследовании DRIVE (Dialysis Patients' Response to IV iron and with Elevated Ferritin) проверяли гипотезу о том, что функциональный дефицит железа вследствие воспаления приводит к резистентности к эритропоэтину у диализных пациентов [110]. В исследование вошло 134 диализных пациентов с высоким уровнем ферритина (500-1200 нг/мл) и низкой степенью насыщения трансферрина (<25%), у которых сохранялась анемия, несмотря на введение высоких доз эритропоэтина. Установлено, что внутривенное введение препарата железа (глюконат железа 125 мг внутривенно) привело к значительному увеличению уровня гемоглобина по сравнению с контролем [110]. У пациентов исследования DRIVE, несмотря на повышенные уровни сывороточного ферритина в исходных условиях, дополнительное внутривенное введение препарата железа, приводило к росту концентрации гемоглобина.

В случае, если воспалительный процесс хронический, плохо контролируется или независим от какого-либо определенного заболевания (например, процесс старения), особое значение приобретают альтернативные лечебные стратегии (табл.5).

Таблица 5. Различные варианты лечения анемии воспаления у пожилых людей [111]

Лечение в соответствии с клиническими данными	Основная причина	Польза/риск
Эритропоэзстимулирующие препараты	Дефицит эритропоэтина	Увеличение гемоглобина, снижение усталости, улучшение качества жизни / снижение выживаемости
Препараты железа <i>per os</i>	Железодефицитная анемия (ферритин < 30 нг/мл)	Увеличение гемоглобина / низкая кишечная абсорбция, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта,

			низкий комплаенс
Препараты внутривенно	железа	Анемия воспаления с функциональным железодефицитом	Улучшение ответа гемоглобина на эритропоэзстимулирующие препараты / госпитализации, реакции при введении
Лактоферрин		Анемия воспаления с функциональным железодефицитом	Улучшение ответа гемоглобина эритропоэзстимулирующие препараты Модуляция распределения железа Уменьшение воспаления / отсутствие серьезных побочных эффектов

Предполагается, что и другие способы, направленные на повышение доступности железа, могут быть эффективны при анемии хронических заболеваний. Среди них малые молекулы, ингибирующие активность гепсидина или интернализацию ферропортина, увеличивающие содержание железа в системном кровотоке. Такой подход также может быть более эффективен в сравнении с глюконатом железа, поскольку уменьшает риск вызванного железом окислительного стресса

В настоящее время проводятся экспериментальные и клинические исследования по оценке эффективности новых молекул препаратов, мишенью которых являются цитокины или ветвь гепсидин-ферропортин (табл. 6).

Таблица 6. Перспективы в лечении анемии хронических заболеваний [5]

Препарат или активность	Группа	Показания	Ключевые результаты
Тоцилизумаб	Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ- 6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1	Одобен для лечения ревматоидного артрита и ювенильного ревматоидного артрита	Под влиянием тоцилизумаб быстро снижается уровень гепсидина, корректирующее влияние на анемию у больных с синдромом Кастельмана [112] или ревматоидным артритом [113, 114]
Ситуксимаб	Химерное моноклональное антитело; связывается с ИЛ-6	Одобен для применения в США (2014)	Отмечается снижение гепсидина и оказывает корректирующее влияние на анемию у больных клеточной карциномой почки [115]
Гепсидинсвязующие средства	Мишенью является пептид гепсидин	Моноклональное антитело (доклинические исследования, фаза 1)	
		Антикарины (доклинические исследования)	PRS-080: увеличение сывороточного железа у обезьян [116]

		Шпигельмеры (фаза 2)	NOX-H94: улучшение ИЛ-6-индуцированной анемии на модели приматов [117]
Ингибиторы продукции гепсидина	ингибирование рецепторов костного морфогенетического белка 1 типа	доклинические исследования	LDN-193189 благоприятное влияние на анемию на модели мышей с анемией воспаления
	нейтрализация костных морфогенетических белков	фаза 2a	белок гемоювелин-Fc улучшает анемию на модели крыс с артритом [118], вызванный пептидогликаном стрептококка группы А
		Дериваты гепарина (доклинические исследования)	гепарин снижает экспрессию гепсидина [119] у мышей и концентрацию гепсидина в сыворотке крови у пациентов [119]
	Инактивация мРНК гепсидина	доклинические исследования	Улучшение анемии на модели мышей с анемией воспаления [120]
	Инактивация мРНК рецептора трансферрина 2	доклинические исследования	Уменьшение степени анемии у крыс с анемией воспаления [121]
Блокаторы ферропортина	Моноклональное антитело	Фаза 1	

Одобрены для лечения тяжелых воспалительных заболеваний антицитокиновые препараты, в частности, тоцилизумаб и ситуксимаб. В то же время для препаратов для лечения анемии хронических заболеваний изучена эффективность в отношении клинической симптоматики и качества жизни пациентов, но необходимы дальнейшие исследования влияния на исходы основного заболевания, в отношении безопасности и побочных эффектов

Заключение

Анемия воспаления может определяться при инфекционном процессе, ассоциированном с микробным патогеном (бактериальные, вирусные или грибковые инфекции), а также аутоиммунных заболеваниях, в частности, системной красной волчанке, ревматоидном артрите и других. Появлению анемии хронических заболеваний также приводят хронические заболевания, сопровождающиеся воспалением низких градаций, например, онкологические новообразования, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность и др.. Кроме того, постулируется подобный патогенез развития анемии в процессе старения, при котором отмечается активация провоспалительных цитокинов. Исследования последних десятилетий позволили установить полифакториальные патофизиологические механизмы анемии хронических заболеваний. Заболевания, сопровождающиеся дефицитом железа, многочисленны, но основными являются железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний. Сложность для клиницистов представляет дифференциальная диагностика этих анемий. При анемии хронических

заболеваний, как и при железодефицитной анемии, имеет место гипохромная анемия с низким содержанием сывороточного железа, но с увеличением показателей ферритина, и лечение этой анемии препаратами железа не приводит к компенсации эритропоэза. Применение современных диагностических тестов позволяет улучшить и ускорить диагностику анемии. Поскольку анемия хронических заболеваний является вторичным проявлением основного заболевания, лечение последнего будет корректировать и анемию. Однако, такое лечение не всегда возможно. Тенденцией нынешнего времени является изучение новых молекул лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья анемии хронических заболеваний, в частности, цитокины, корректоры ветви гепсидин-ферропортин. Однако большая часть находится на стадии экспериментальных исследований, другие находятся на разных стадиях до- и клинических исследований.

Литература

- 1 Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3:351-75
- 2 Bentley DP: Anemia of chronic disease. *Clin Haematol* 11:465, 1982.
- 3 Lee GR: The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 20:61, 1983.
- 4 Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
- 5 Nemeth E., Ganz T. Anemia of Inflammation // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Aug; 28(4): 671–681.
- 6 De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME, World Health Organization (WHO), editors. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia.* Geneva, Switzerland: WHO; 2008
- 7 Abriha A, Yesuf ME, Wassie MM. Prevalence and associated factors of anemia among pregnant women of Mekelle town: a cross sectional study // *BMC Res Notes.* – 2014Vol.7. – P.888. doi: 10.1186/1756-0500-7-888.
- 8 Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol* 2008; 45(4): 210-7.
- 9 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023.
- 10 Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. 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;91:301-8.
- 11 Nissenon AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med* 2003;163:1400-4. [Erratum, *Arch Intern Med* 2003;163:1820.]
- 12 van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. *Br J Haematol* 2001;115:739-43.
- 13 Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28:54-9.
- 14 Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84: 1056-63.
- 15 Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidencebased clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-107.
- 16 Maury CP, Liljestrom M, Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Hurme M. Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3068-76.
- 17 Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2382-7.
- 18 Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:Suppl 7A:44S-49S.
- 19 Muller HM, Horina JH, Kniepeiss D, et al. Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2001;15:343-8.
- 20 Frost AE, Keller CA. Anemia and erythropoietin levels in recipients of solid organ transplants. *Transplantation* 1993;56:1008-11.
- 21 Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl* 2004;10:165-73.
- 22 Collins AJ, Li S, St Peter W, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2465-73.
- 23 Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121-32. [Erratum, *Nephron Dial Transplant* 2004; 19:1666.]
- 24 Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:Suppl 7: 36-40.
- 25 Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States *PLoS One.* 2014; 9(1): e84943.

- 26 Mc Clellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1501–1510.
- 27 Thorp M.L., Johnson E.S. Effect of anemia on mortality, Cardiovascular Hospitalizations and End Stage Renal Disease among patients with chronic renal disease. *Nephrology.* 2009; 14: 240–246.
- 28 Cody J., Daly C., Campbell M. et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library.* Issue 3, 2003. Update Software, Oxford.
- 29 Lipgic E., Asselbergs F.W., van der Meer P., Tio R.A., Voors A.A., van Gilst W.H., Zijlstra F., van Veldhuisen D.J. Anaemia predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Netherlands Heart Journal.* 2005; 13: 7/8: 254-258.
- 30 McKechnie R.S., Smith D., Montoye C. et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2004 Jul; 20: 110 (3): 271-7.
- 31 Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J. et al Prevalence of chronic kidney disease and anemia in patients with coronary artery disease with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary interventions: relation to New York Heart Association class. *Isr Med Assoc J.* 2010; 12:489-93.
- 32 Tang WH, Yeo PS. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6:271–278
- 33 Ким И.Р. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца при анемии // Автореф. ... канд мед.н., Москва, 2007
- 34 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 Sep 2; 52(10):818-27
- 35 Adams KF, Jr, Patterson JH, Oren RM, et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINAHF) Registry. *Am Heart J.* 2009;157:926–932
- 36 Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with newonset heart failure. *Circulation* 2003;107(2):223–25.
- 37 Tang Y-D., Katz S.D. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation.* 2006; 113: 2454-2461.
- 38 Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86:115–121
- 39 Ryan E, Devlin M, Prendiville T, et al. The Prevalence and Natural History of Anaemia in an Optimally Treated Heart Failure Population. *Br J Cardiol* 2004;11(5):369–75.
- 40 Nanas J, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*2006;48(12):2485–89.
- 41 Opasich C., Cazzola M, Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure // *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2232-7.
- 42 van Veldhuisen DJ, McMurray JJ. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomised outcome trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:110 –2.
- 43 Ускач Т.М. Риск развития анемии у больных хронической сердечной недостаточностью, ее прогностическое значение и дифференциальный подход к лечению / Автореф. диссерт. Доктора мед.наук, Москва, 2013, 48 с.
- 44 Al-Ahmad A, Rand WM & Manjunath G. et al Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955–962.
- 45 Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):457–62.
- 46 Younis N1, Broadbent DM, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study // *Lancet.* 2003 Jan 18;361(9353):195-200.

- 47 Gray A., Holman R., Clarke P., Leal J. Performance of the UKPDS Outcomes Model for Prediction of Myocardial Infarction and Stroke in the ADDITION-Europe Trial Cohort: does the ADDITION validation add up? // *Value in Health* 2014;17:895-6
- 48 Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI. et al. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes // *Diabetes* 2006;55:1832-1839
- 49 Cowie, C.C., Rust, K.F., Byrd-Holt, D.D., Eberhardt, M.S., Flegal, K.M., Engelgau, M.M. et al, Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*. 2006;29:1263–1268.
- 50 Lawrence J, Robinson A. Screening for diabetes in general practice. *Prev Cardiol*. 2003;6:78-84.
- 51 King P., Peacock I., Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes // *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov; 48(5): 643–648.
- 52 Silva T. R., Zanuzzi J., Silva C. D. M., Passos X. S., Costa B. M. F. Prevalence of cardiovascular diseases in diabetic and nutritional status of patients. *Journal of the Health Sciences Institute*. 2012;30(3):266–270
- 53 Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality // *Am J Epidemiol* 1991;133:376–80
- 54 Buse JB, et al. *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
- 55 Højberg PV, et al. *Diabetologia*. 2009; 52(2):199-207.
- 56 Blevins T, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1301-1310.
- 57 Escorcio C. S. M., Silva H. F., Junior G. B. S., Monteiro M. P., Gonçalves R. P. Evaluation of anemia treatment with EPO and oral and iv iron in patients with chronic kidney disease under hemodialysis. *RBSA*. 2010;42(2):87–90
- 58 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 Oct; 149(1):1-4.
- 59 Li Vecchi M1, Fuiano G, Francesco M. et al Prevalence and severity of anaemia in patients with type 2 diabetic nephropathy and different degrees of chronic renal insufficiency // *Nephron Clin Pract*. 2007;105(2):c62-7.
- 60 Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164–1169
- 61 New JP, Aung T, Baker PG, et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population- based study. *Diabet Med* 2008; 25: 564–569
- 62 Goldhaber A, Ness-Abramof R, Ellis MH. The prevalence of anemia among unselected adults with diabetes mellitus and normal creatinine levels. *Endocr Pract* 2009; 20: 1–20
- 63 Almozni-Sarafian D, Shteinshnaider M, Tzur I. et al. Anemia in diabetic patients at an internal medicine ward: clinical correlates and prognostic significance. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 91–96
- 64 Shu DH, Ransom TP, O’Connell CM, et al. Anemia is an independent risk for mortality after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 8
- 65 Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009; 32: 1320–1326
- 66 Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2010; 210: 575–580
- 67 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 Diabetes Investig*. 2010 Dec 3;1(6):273-8.
- 68 Hosseini MS, Rostami Z, Saadat A. et al. Anemia and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus // *Nephrourol Mon*. 2014 Jul 5;6(4):e19976.
- 69 Куфелкина Т.Ю. Особенности анемического синдрома при сахарном диабете 1 типа и диабетической нефропатии // Автореф. ...канд.мед.наук., Самара, 2012, 22 с.
- 70 Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN. et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset // *Ann Rheum Dis*.- 1996.- Vol. 55(3).- P.162-8.

- 71 Ватутин Н.Т. Смирнова А.С. Калинкина Н.В. Шевелек А.Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения // РМЖ.- 2013.- №21.- С. 1069.
- 72 Van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. Br J Haematol. 2001;115:739-743.
- 73 Walsh TS, Saleh EE, Lee RJ, et al. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. Intensive Care Med. 2006;32:1206-1213
- 74 Wong P, Intragumtornchai T. Hospital-acquired anemia. J Med Assoc Thai. 2006;89:63-67
- 75 Quintás-Cardama A., De Souza Santos F.P., Kantarjian H. et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure // Cancer. - 2009. - Vol. 115. - P. 3935-3943.
- 76 Santos F.P., Alvarado Y., Kantarjian H. et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib // Cancer. – 2011. - Vol.117. - P.982–991.
- 77 Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma // Am. J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol.33. - P.465-468.
- 78 Steurer M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey // Wien. Klin. Wochenschr. - 2004. - Vol.116. - P.367–372.
- 79 Straus D.J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia // Clin. Lymphoma. - 2003. - Vol.4, Suppl. 1. - S.13–17.
- 80 Dammacco F., Luccarelli G., Prete M., Silvestris F. The role of recombinant human erythropoietin alpha in the treatment of chronic anemia in multiple myeloma // Rev. Clin. Exp. Hematol. – 2002. – Suppl 1. – P.32–38.
- 81 Samuelsson J. Long-standing resolution of anemia in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphoma patients treated with recombinant human erythropoietin as sole therapy // Med Oncol. - 2002. - Vol.19. - P.69–72.
- 82 Беловол А.Н., Князькова И.И. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции // Ліки України. Діабет і серце. – 2015.- №4 (190).- С.46-51.
- 83 Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо/ А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
- 84 Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // Клини. онкогематол. – 2010. – №3. – С. 278–283
- 85 Santosh H.N., Nagaraj T., Sasidaran A. Anemia of chronic disease: A comprehensive review // Journal of Medicine, Radiology, Pathology & Surgery.- 2015.- Vol. 1.-P.13-16
- 86 Pantopoulos K., Porwal S.K., Tartakoff A., Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis // Biochemistry. 2012 - 51(29): 5705–5724
- 87 Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation // Am J Hematol. 2012 Apr; 87(4):392-400. Epub 2012 Jan 31.
- 88 Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:1768-73.
- 89 Беловол А.Н., Князькова И.И. Дифференциальная диагностика анемий на современном этапе // Медицинские аспекты здоровья женщины.- 2014.-№ 4.-С.60-68.
- 90 Roy CN, et al. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. Blood. 2007;109(9):4038–44
- 91 Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. Semin Hematol. 2009;46(4):387–93
- 92 Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response? CMAJ 2008;179:333-7.

- 93 Берестовская В.С., Козлов А.В. Рациональное использование маркеров железодефицитных состояний // Материал сайта <http://www.eurolab.md>
- 94 Козловская Л., Рамеев В., Милованов Ю., Чеботарева Н., Саркисова И. Анемия хронических заболеваний // Врач. - 2006
- 95 Means RT Jr. The anaemia of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:151-62.
- 96 Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
- 97 Ganz T. Heparin - A peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:183-98.
- 98 Pigeon C1, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload // *J Biol Chem*. 2001 Mar 16;276(11):7811-9. Epub 2000 Dec 11.
- 99 De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell* 2007;18:2569-78.
- 100 de Oliveira Júnior WV, Sabino Ade P, Figueiredo RC, Rios DR. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease // *J Bras Nefrol*. 2015 Apr-Jun;37(2):255-63. doi: 10.5935/0101-2800.20150039.
- 101 World Health Organization (2008). *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005*. Geneva: World Health Organization. ISBN 9789241596657
- 102 Верткин А.Л. Пациент с анемией на амбулаторном приеме у терапевта // *Справочник поликлинического врача*. - 2014. - №4. - С.4-9
- 103 Новик А.А., Богданов А.Н. Анемии (от А до Я) Руководство для врачей / 2006, 320 с.
- 104 Сморгалова Е.В. Иммуногематологические особенности железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний // Автореф... канд мед.н., Уфа, 2012
- 105 Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev*, 2002; 16: 87-96
- 106 Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H. et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index // *Am. J. Hematol.* – 2011.- 86:923–927,
- 107 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 Apr; 33(4):193-7
- 108 Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker C.H. 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):201–206.
- 109 Arndt U, Kaltwasser JP, Gottschalk R, Hoelzer D, Moller B. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol*. 2005;84(3):159–166.
- 110 Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(3):975–984
- 111 Macciò A., Madeddu C. Management of Anemia of Inflammation in the Elderly // *Anemia*. 2012; 2012: 563251.
- 112 Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010;116(18):3627–3634
- 113 Song SN, Iwahashi M, Tomosugi N, Uno K, Yamana J, Yamana S, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-alpha inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R141.

114 Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, Bernasconi C. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R204.

115 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) [abstract]. *Blood*. 2009;22(114):4045.

116 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 anti-hepcidin therapeutic. *American Journal of Hematology*. 2013;88(5):E41.

117 Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, Sell S, Buchner K, Maasch C, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood*. 2013

118 Theurl I, Schroll A, Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood*. 2011;118(18):4977–4984

119 Poli M, Girelli D, Campostrini N, Maccarinelli F, Finazzi D, Luscieti S, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood*. 2011;117(3):997–1004

120 Crosby JR, Gaarde WA, Egerston J, McKay R, Sun Y, Freier S, et al. Targeting hepcidin with antisense oligonucleotides improves anemia endpoints in mice. *Blood*. 2006;108(11, Part 1):83A–84A.

121 Akinc A, Chan-Daniels A, Sehgal A, Foster D, Bettencourt BR, Hettinger J, et al. Targeting the Hepcidin Pathway with RNAi Therapeutics for the Treatment of Anemia. *Blood*. 2011;118(21):315