

Анемия хронических заболеваний: приговор или защитная реакция организма?

А.Д. Валитова¹, З.М. Кадырова¹, В.Н. Ослопов¹,
Ю.В. Ослопова², Е.В. Хазова^{1*}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Реферат

Анемия хронических заболеваний возникает у пациентов с инфекционными, аутоиммунными заболеваниями, при патологии почек, неоплазиях, воспалительных заболеваниях кишечника, ожирении, сахарном диабете, застойной сердечной недостаточности и хронических лёгочных заболеваниях. Этот вариант анемии характеризуется в первую очередь нарушением гомеостаза железа, супрессивным воздействием провоспалительных цитокинов на эритропоэз, а также изменениями мембраны эритроцитов, ухудшающими их выживаемость. Анемия хронических заболеваний — это микро- или нормоцитарная анемия с низким уровнем ретикулоцитов. При анемии хронических заболеваний показатели сывороточного железа и трансферрина, как правило, снижены или в норме, а уровень ферритина в сыворотке крови — в пределах референсных значений или повышен. В статье проведён обзор исследований, посвящённых эпидемиологии, включая возрастные аспекты, приведена информация по этиологии и прогнозу у пациентов с анемией хронических заболеваний. Также освещены вопросы истории анемии хронических заболеваний и её место в структуре всех анемий. Анемия воспаления признана широко распространённой патологией, она занимает в структуре всех анемий 40%. Важно отметить, что анемия хронических заболеваний, сопровождая ряд опасных болезней, на самом деле служит природным защитным механизмом. Связано это с возникновением «железного голодания» для микроорганизмов, так как при воспалительных реакциях повышается синтез железопротеинов, которые быстро извлекают внеклеточное и несвязанное железо. Этот механизм позволяет человеку вовремя уничтожить инфекцию с помощью врождённого иммунитета. В статье раскрыты патогенетические аспекты развития анемии воспаления и данные о роли железа в функционировании макро- и микроорганизмов. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии, приведены ключевые диагностические гематологические маркеры анемий, метаболизма железа, воспаления и эритропоэза. Описаны плюсы и минусы вариантов терапии, а также приведены возможные новые патогенетические методы лечения анемии хронических заболеваний.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, трансферрин, ферритин, ферропортин, гепсидин.

Для цитирования: Валитова А.Д., Кадырова З.М., Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Хазова Е.В. Анемия хронических заболеваний: приговор или защитная реакция организма? *Казанский мед. ж.* 2023;104(3):393–401. DOI: 10.17816/KMJ114869.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ114869

Anemia of chronic diseases: a verdict or a protective reaction of the body?

A.D. Valitova¹, Z.M. Kadyrova¹, V.N. Oslopov¹, Yu.V. Osloпова², E.V. Khazova^{1*}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Anemia of chronic disease occurs in patients with infectious, autoimmune, kidney diseases, neoplasia, inflammatory bowel disease, obesity, diabetes mellitus, congestive heart failure, and chronic lung disease. This variant of anemia

*Для переписки: hazova_elena@mail.ru

Поступила 09.12.2022; принята в печать 30.01.2023;

опубликована: 20.04.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

*For correspondence: hazova_elena@mail.ru

Submitted 09.12.2022; accepted 30.01.2023;

published: 20.04.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

is characterized primarily by impaired iron homeostasis, the suppressive effect of pro-inflammatory cytokines on erythropoiesis, and changes in the erythrocyte membrane that worsen their survival. Anemia of chronic disease is micro- or normocytic anemia with low levels of reticulocytes. In anemia of chronic disease, serum iron and transferrin levels are usually reduced or normal, and serum ferritin levels are within reference values or elevated. The article provides a review of studies on epidemiology, including age aspects, provides information on the etiology and prognosis in patients with anemia of chronic diseases. The issues of the history of anemia of chronic diseases and its place in the structure of all anemias are also covered. Anemia of inflammation is recognized as a widespread pathology; it occupies 40% in the structure of all anemias. It is important to note that anemia of chronic diseases, while accompanying a number of dangerous diseases, actually serves as a natural defense mechanism. This is due to the occurrence of “iron starvation” for microorganisms, since inflammatory reactions increase the synthesis of iron proteins, which quickly extract extracellular and unbound iron. This mechanism allows a person to destroy the infection in time with the help of innate immunity. The article reveals the pathogenetic aspects of anemia of inflammation development and data on the role of iron in the functioning of macro- and microorganisms. Particular attention is paid to the differential diagnosis of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia, key diagnostic hematological markers of anemia, iron metabolism, inflammation and erythropoiesis are given. The pros and cons of therapy options, as well as possible new pathogenetic methods for the treatment of anemia of chronic diseases, are described.

Keywords: anemia of chronic diseases, transferrin, ferritin, ferroportin, hepcidin.

For citation: Valitova AD, Kadyrova ZM, Oslopov VN, Oslopova YuV, Khazova EV. Anemia of chronic diseases: a verdict or a protective reaction of the body? *Kazan Medical Journal*. 2023;104(3):393–401. DOI: 10.17816/KMJ114869.

Актуальность

Анемия хронических заболеваний (АХрЗ) (синонимы: хроническая анемия, анемия воспаления, цитокин-индуцированная анемия, анемия перераспределения железа) представляет собой ответную реакцию организма, вызванную высвобождением цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1 и -6, интерферона), которые опосредуют воспалительный и иммунный ответ. АХрЗ признана широко распространённой патологией, она занимает в структуре всех анемий 40% [1].

Согласно данным литературы, АХрЗ сопутствует широкому кругу пациентов с заболеваниями с длительной иммунной активацией, включая инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также развивается при хронической болезни почек (ХБП), воспалительных заболеваниях кишечника, застойной сердечной недостаточности, хронических лёгочных заболеваниях, ожирении и др.

Впервые о сопутствующей анемии при хроническом заболевании упоминается в 1842 г., когда французские исследователи обнаружили у пациентов, заражённых оспой, уменьшение массы эритроцитов. Дальнейшие наблюдения за пациентами с брюшным тифом, туберкулёзом, сифилисом позволили Maxwell Wintrobe и George Cartwright (1949) ввести термин «анемия воспаления» [2], а в 1952 г. АХрЗ стали считать самостоятельной нозологической единицей.

В начале 80-х годов прошлого века Eugene Weinberg представил теорию, о том, что железо служит необходимым компонентом для поддер-

жания жизненно важных функции всех живых организмов, в том числе бактерий и опухолевых клеток. Исходя из этой теории, можно заключить, что анемия воспалительного ответа — природный защитный механизм, направленный на ограничение свободного железа (Fe^{3+}) в крови при попадании патогенных микроорганизмов, что достигается быстрым связыванием железа с лактоферрином, а также путём его депонирования (ферритин). При воспалительных процессах синтез ферритина и лактоферрина повышается, вследствие чего возникает дефицит железа, что способствует снижению роста патогенных микроорганизмов [3–7].

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, анемический синдром встречается у каждого третьего жителя мира. АХрЗ занимает второе место после железодефицитной анемии (ЖДА) и, как правило, чаще манифестирует в пожилом возрасте [8]. По мнению В.Д. Миссера и соавт. (2013), 10–32% анемий у пожилых пациентов связаны с воспалением вследствие повышения уровня циркулирующего интерлейкина-6 с возрастом [9].

Е. Joosten и Р. Lioen (2015) показали, что у госпитализированных пациентов пожилого возраста ($n=191$) с диагнозом «анемия» в 70% случаев была диагностирована АХрЗ. Её ведущей причиной в этой когорте пациентов было острое воспаление (71%), реже хроническая инфекция (16%) и онкологическое заболевание (12%) [10].

В ретроспективном исследовании В.В. Черепановой (n=1789) также отмечено увеличение доли анемий у пациентов пожилого возраста, АХрЗ составляла 62,5% всех анемий. Анализ структуры анемий по этиологии демонстрирует, что у 39,4% пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, была диагностирована АХрЗ, у 26,5% пациентов этиология анемии не была установлена, на долю ЖДА и мегалобластных анемий приходилось 27,3 и 8,6% соответственно [11].

Этиология

Для определения места АХрЗ в структуре всех анемий необходимо обратиться к классификации по этиологии. Первая группа — «дефицитные» анемии, возникающие вследствие недостатка железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. АХрЗ, согласно этой классификации, отнесена ко второй группе — анемиям, которые сопровождают заболевания, протекающие с воспалением низких градаций (аутоиммунные, инфекционно-воспалительные, новообразования). Так называемые «гематологические» анемии образуют третью группу и связаны с нарушением функционирования костного мозга или повышенным распадом эритроцитов. Такая градация анемий направлена на определение тактики лечения: пациентам с «дефицитными» анемиями часто назначает терапию врач общей практики, пациенты второй группы анемий получают лечение у специалиста по профилю основного заболевания, пациенты третьей группы лечатся у врача-гематолога [12].

Причинами возникновения АХрЗ чаще всего бывают инфекционные процессы, как острые, так и хронические, вирусной, бактериальной, грибковой или паразитарной этиологии. Второе место среди причин АХрЗ занимают опухоли, преимущественно гемобласты. Особое место в структуре этиологии АХрЗ принадлежит аутоиммунным заболеваниям, таким как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др. Реже АХрЗ возникает при хроническом отторжении трансплантата, ХБП и хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарном диабете и др. [13–16].

АХрЗ у пациентов с ХБП обусловлена хроническим воспалением, связанным с высокой частотой инфекционных заболеваний, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, уремической средой и др. Также важно заметить, что выраженность и распространённость анемии увеличиваются с нарастанием стадии ХБП [17].

Развитие анемии у пациентов ХСН обусловлено рядом патогенетических механизмов: дефицит алиментарного железа и нарушение его всасывания вследствие хронического воспаления, снижение синтеза эритропоэтина и нарушение чувствительности к нему. Наиболее часто при ХСН диагностируют ЖДА, однако у ряда пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью определяют АХрЗ, обусловленную реутилизацией железа из макрофагов, супрессией эритропоэза провоспалительными цитокинами, подавляющими действие эритропоэтина; неадекватной продукцией эритропоэтина [18–20]. По результатам ряда исследований, показатели распространённости анемии у пациентов с ХСН варьируют от 15 до 55%, а также она ассоциируется с дисфункцией почек и снижением секреции эритропоэтина [21]. Согласно данным метаанализа, распространённость анемии у пациентов с ХСН (n=153 180) составила 37,2% [22].

Данные литературы свидетельствуют о том, что АХрЗ в ряде случаев сосуществует с дефицитом железа, что ухудшает работу сердечно-сосудистой системы в большей степени у пациентов с ХБП и застойной сердечной недостаточностью [23]. Развитие анемии приводит к ухудшению прогноза при ХСН и ХБП. D. Silverberg и соавт. предложили термин «кардиоренальный анемический синдром», каждый из трёх компонентов которого ухудшает течение двух других [24].

Особое место отводят АХрЗ у пациентов с ожирением. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов и острофазных белков, выработка адипокинов у таких пациентов стимулируют синтез гепсидина, патогенетическая роль которого заключается в снижении абсорбции железа в кишечнике, секвестрации железа в макрофагах. Следовательно, происходит перераспределение железа, которое участвует не в синтезе гемоглобина, а в активизации клеток на фоне воспаления, вызывая «относительный дефицит железа», характерный для АХрЗ [25].

Анемия воспаления бывает частым проявлением онкологического заболевания. В исследовании, включавшем 888 пациентов с карциномами, анемия выявлена у 63,4% испытуемых. Доказано, что тяжесть анемии коррелирует со стадией онкологического заболевания [26].

Патогенез

АХрЗ имеет многогранный характер, включая изменение метаболизма железа, нарушение эритропоэза, снижение регуляции ответа на эритропоэтин, а также их сочетание [15].

Аномальный метаболизм железа с улавливанием его в ретикулоэндотелиальных клетках делает железо недоступным для эритропоэза, хотя его запасы в тканях повышены. Нарушение секреции эритропоэтина и сокращение продолжительности жизни эритроцитов также играют роль в патогенезе АХрЗ. Необходимо отметить, что вклад каждого из вышеописанных механизмов у различных пациентов может различаться, что зависит от ряда факторов, таких как причина воспаления, соматический статус пациента, наличие сопутствующих заболеваний [27].

Основные патогенетические пути, действующие через медиаторы иммунной системы, таковы. Первый компонент патогенеза АХрЗ — изменение метаболизма железа. В настоящее время известно, что железо-регуляторный элемент (IRE — от англ. iron response element) и железо-регуляторный белок (IRP — от англ. iron response protein) обеспечивают гомеостаз железа на уровне посттранскрипции. При железодефиците (что происходит при ЖДА) в клетках стимулируется взаимодействие IRE с IRP, блокируя образование ферритина. При избытке метаболически активного железа в клетках взаимодействие IRE с IRP значительно снижается [28].

В ответ на микробные агенты, аутоантигены или опухолевые антигены клетками иммунной системы высвобождаются множественные воспалительные цитокины и изменяют системный метаболизм железа, приводя к задержке железа в макрофагах и снижению всасывания железа с пищей. Интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β — ключевые цитокины, которые опосредуют воздействие воспаления на развивающийся эритроцит. Так, интерлейкин-6, стимулирует гепатоцитами синтез гепсидина — основного регулятора обмена железа. Когда повышается лабильный пул железа, происходит активация гена гепсидина. Следствием этого становятся следующие эффекты [29]:

1) снижение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке;

2) невозможность выхода железа из макрофагов;

3) уменьшение возможности эритроидного роста костного мозга утилизировать железо.

Следовательно, недостаточное содержание железа приводит к нарушению созревания эритроидных клеток, что влечёт за собой нарушение синтеза гема.

Учитывая вышеизложенное, повышенное содержание гепсидина в крови приводит к железодефициту. Этому же способствует и повы-

шение уровня ферритина, а также удержание железа в макрофагах под действием провоспалительных цитокинов. Также отмечена роль интерлейкина-1 β , который инициирует продукцию лактоферрина, связывающего свободное железо, которое в дальнейшем депонируется в макрофагах. Однако основным источником железа для макрофагов — стареющие эритроциты. Цитокины, радикалы, полученные из очага воспаления, и факторы комплемента повреждают эритроциты и способствуют эритрофагоцитозу путём стимуляции рецепторов, распознающих стареющие эритроциты [30].

Не менее важные факторы, провоцирующие развитие АХрЗ, — процессы нарушения пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза. Цитокины снижают образование эритропоэтина, так как уменьшается экспрессия рецепторов. При этом интерлейкин-6 и активин В увеличивают экспрессию гепсидина.

Имеет значение и отрицательное воздействие белков острой фазы, которые могут связывать трансферрин, уменьшая связывание железа с трансферрином предшественниками эритропоэза. Кроме того, у ферритина есть антипролиферативный эффект, однако его механизм изучен недостаточно, предполагают его связь с доступностью железа для эритроидных предшественников. К прогрессированию анемии может также привести пониженное содержание кобаламина и фолиевой кислоты в организме человека. У онкологических пациентов, помимо упомянутых факторов, на степень анемии влияет и химиотерапевтическое лечение, которое усугубляет её течение [31].

Доказано, что для пациентов с онкологическим заболеванием характерно повышение концентрации растворимого трансферринового рецептора (рТФР) при наличии анемии по сравнению с пациентами без неё. Сравнение лабораторных параметров (гепсидина, ферритина, С-реактивного белка и рТФР) демонстрирует максимальные значения рТФР, что указывает на нехватку железа для эритропоэза. S. Park, C.W. Jung и K. Kim предполагают, что описанный выше патогенетический механизм является основополагающим в возникновении АХрЗ [32].

Важнейший фактор анемии — снижение образования эритропоэтина и уменьшение его биоактивности. Причиной бывает действие цитокинов, которые индуцируют образование токсичных радикалов, предотвращающих продукцию эритропоэтина [12].

Таким образом, АХрЗ является следствием искажённого обмена железа, активности про- и противовоспалительных цитокинов, укороч-

ченной выживаемости эритроцитов, сниженного эритропоэтинового ответа на анемию, нарушения образования эритроидных колоний в ответ на эритропоэтин и аномальной мобилизации запасов ретикулоэндотелиального железа [31].

Диагностика

В большинстве случаев АХрЗ носит нормохромный и нормоцитарный характер, реже — гипохромный и микроцитарный, то есть не все гипохромные анемии бывают железодефицитными. Об этом необходимо помнить, так как тактика лечения при АХрЗ и ЖДА различна [33].

Наличие гипохромии можно определить автоматическим гематологическим анализатором по таким параметрам, как средний объём эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците, которые при АХрЗ, как правило, не отклоняются от референсных величин (среднее содержание гемоглобина в эритроците 27,0–34,0 пг и средний объём эритроцита 80,0–100,0 фл). Гипохромной (среднее содержание гемоглобина в эритроците <27,0 пг) АХрЗ становится при длительном течении основного заболевания.

Кроме того, важно отметить существование других гематологических индексов, отражающих содержание гемоглобина в зрелых эритроцитах и ретикулоцитах: доля гипохромных эритроцитов (%), доля эритроцитов с концентрацией гемоглобина менее 280 г/л (%), доля эритроцитов, содержащих менее 17 пг гемоглобина (%), доля эритроцитов с низкой плотностью гемоглобина (%), содержание гемоглобина в ретикулоците, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, ретикулоцитарный эквивалент гемоглобина. Независимо от выбранной методики о дефиците железа свидетельствует увеличение содержания гипохромных эритроцитов более 5–6% или снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах менее 29 пг [34].

При постановке окончательного диагноза АХрЗ необходимо исключить такие причины анемии, как внутренние кровопотери и травматические кровотечения. АХрЗ характеризуется следующими параметрами: уменьшен уровень сывороточного железа, а трансферрины недостаточно насыщены железом. В пунктате костного мозга количество сидеробластов снижается до 5–20% при норме 30–50%. Количество содержащих гемосидерин макрофагов повышается, за исключением сочетания АХрЗ и ЖДА. Уровень сывороточного ферритина у пациентов с АХрЗ повышен, однако при сопутствующем железодефиците может снижаться, не достигая низких значений, как при ЖДА.

Снижение уровня сывороточного ферритина менее 30 мкг/л у пациентов с АХрЗ может быть признаком дефицита железа. Дифференциация АХрЗ и ЖДА сложна, её проводят по ряду параметров. Важным диагностическим критерием признают определение в сыворотке крови рТФР, содержание которого снижается при АХрЗ и повышается при ЖДА. Другим критерием служит повышение уровня провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, прокальцитонина) у пациентов с АХрЗ, не наблюдаемое при ЖДА. Необходимо также отметить, что при АХрЗ общая железосвязывающая способность сыворотки крови в норме или снижена, что не свойственно ЖДА, при которой происходит повышение этого параметра.

Определение у пациента этиологии анемии (АХрЗ или ЖДА) имеет большое практическое значение, поскольку неправильная трактовка результатов может привести к назначению неэффективной терапии железом, что способно повлечь за собой развитие осложнения в виде перегрузки железом (табл. 1) [35].

Лечение

Эффективное лечение хронического заболевания, способствующего развитию анемии, в большинстве случаев приводит к нормализации изменённых гематологических параметров. В случае же неэффективности терапии основного заболевания проводят терапию анемического синдрома в трёх направлениях.

Первое направление — гемотрансфузия, которая показана всем пациентам с анемией тяжёлой степени (уровень гемоглобина менее 70 г/л). При АХрЗ зачастую нет необходимости в переливании компонентов крови даже при тяжёлом её течении, что связано с длительностью течения АХрЗ и адаптацией пациентов. Этот вариант терапии АХрЗ показан только в случае угрозы жизни пациента, например при декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой системы, острой кровопотере, а также онкогематологических заболеваниях. Важно помнить, что гиперволемия может привести к увеличению тяжести течения анемии [36].

Есть, однако, сомнения в целесообразности проведения трансфузионной терапии. Во-первых, её кратковременный эффект при достаточном количестве осложнений, например, аллергия вплоть до анафилактического шока. Во-вторых, как и при любых гемотрансфузиях существует риск заражения инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, вирусным гепатитом и др. В-третьих, неоднократные гемотрансфузии в последующем приводят к по-

Таблица 1. Лабораторные параметры для диагностики анемии хронических заболеваний (АХрЗ) и железодефицитной анемии (ЖДА)

Показатель	АХрЗ	ЖДА	АХрЗ+ЖДА
Уровень гемоглобина	Снижен	Снижен	Снижен
Уровень железа в сыворотке крови	В норме или снижен	Снижен	Снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	В норме или снижена	Повышена	Снижена или нижняя граница нормы
Насыщение трансферрина	Снижено	Снижено	Снижено
Уровень ферритина в сыворотке крови	В норме или повышен	Снижен	Повышен
Уровень рТФР	В норме	Повышен	В норме или повышен
Отношение рТФР к логарифму ферритина (индекс рТФР)	Низкое или в норме (<1)	Повышено (>2)	Повышено (>2)
Уровень провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, прокальцитонина) в сыворотке крови	Повышен	В норме	Повышен
Уровень гепсидина в сыворотке крови	Повышен	Снижен	В норме
Фактор дифференцировки роста 15	Повышен	В норме	Повышен
Уровень эритропоэтина	В норме или незначительно повышен	Повышен	Повышен или в норме

Примечание: рТФР — растворимый трансферриновый рецептор.

давлению выработки эритропоэтина, что отрицательно сказывается на эритропоэзе [14].

Вторым направлением является назначение препаратов железа, о рациональности которого однозначно сказать невозможно. Известно, что ферротерапия приводит к образованию очень токсичных гидроксильных радикалов. Они могут повреждать ткани и вызывать дисфункцию эндотелия. Результатом этих изменений становится повышение риска развития кардиологических заболеваний [14]. В то же время, железо — обязательный компонент важнейших процессов метаболизма в клетке, и его безотлагательно следует применять в терапии АХрЗ при наличии абсолютной нехватки железа. При этом активные инфекционные агенты обязательно утилизируют железо для своего роста и размножения [36].

Следует помнить, что терапия железом угнетает иммунную систему. Чрезмерное количество железа в организме нарушает активность нейтрофилов, что может приводить к развитию инфекций у пациентов с АХрЗ [36]. В то же время, если АХрЗ развилась у пациента с каким-либо аутоиммунным заболеванием, то иммуноподавляющее влияние железа может даже оказаться полезным. Показано, что у пациентов с ревматоидным артритом, а также при терминальной стадии ХБП уменьшение железом образования фактора некроза опухоли α способствует снижению выраженности этой патологии [33, 35].

Третье направление терапии — применение стимуляторов эритропоэза. Эритропоэтин подавляет антипролиферативный эффект цитокинов, усиливает захват железа и увеличивает синтез гема в клетках-предшественниках эритропоэза [36, 37]. Показание к назначению эритропоэтина при АХрЗ — уровень гемоглобина менее 100 г/л [31, 38]. Терапия эритропоэтином позволяет корректировать анемию и снижать потребность в переливаниях крови у пациентов с АХрЗ [37].

Скорость ответной реакции на такую терапию у пациентов с АХрЗ варьирует, но есть четкая корреляция между дозировкой и эффективностью эритропоэтина. Восстановление эритроидного ростка костного мозга происходит постепенно, следовательно, оценить эффективность применения эритропоэтина можно не ранее чем через месяц. Важным при терапии эритропоэтином является мониторинг и достижение оптимального уровня гемоглобина (110 г/л), что позволяет избежать неконтролируемого роста его содержания даже после отмены эритропоэтина [31].

На сегодняшний день существуют новые экспериментальные подходы в патогенетической терапии АХрЗ, которая нацелена на активность интерлейкина-6 и ось гепсидин-ферропортин. Было доказано, что силтуксимаб, содержащий химерные моноклональные антитела против интерлейкина-6, улучшает состояние пациентов, страдающих АХрЗ. Установлена

эффективность тоцилизумаба, представляющий собой препарат антител против рецептора интерлейкина-6, который снижает уровень гепсидина в сыворотке крови и улучшает течение АХрЗ. Эти препараты были одобрены к клиническому применению. Гепсидин-связывающие средства — моноклональные антитела, мишенью которых является пептид гепсидин, и ингибиторы синтеза гепсидина (инактивация мРНК¹ гепсидина, инактивация мРНК рецептора трансферрина, дериваты гепарина) находятся на стадии исследований [39–43].

Прогноз

Важность обсуждаемого вопроса обусловлена неблагоприятным прогнозом пациентов с АХрЗ.

Согласно крупномасштабным популяционным исследованиям, частота анемии составляет менее 10% у пациентов с ХБП I и II стадий, 20–40% на III стадии, 50–60% на IV стадии и превышает 70% у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (V стадия). Другие исследования показывают, что среди пациентов с ХБП, находящихся на диализе, заболеваемость анемией достигает 90% [17].

А. Maggioni и соавт. сообщают, что смертность у пациентов с анемией была на 26% выше, чем у пациентов с ХСН без анемии (отношение рисков 1,26, 95% доверительный интервал 1,04–1,52). Также клиническая манифестация анемического синдрома у пациентов с ХСН ассоциирована с более высоким функциональным классом по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [44]. По результатам метаанализа было установлено, что наличие анемии у пациентов с ХСН повышало риск смерти: скорректированное отношение шансов 1,46 ($p < 0,001$) [22].

У пациентов с онкологическими заболеваниями и сопутствующей анемией установлена следующая корреляция: снижение концентрации гемоглобина влечёт за собой ухудшение прогноза. Гипоксия опухолевой ткани может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии и стимуляцией генетических мутаций, которые в последующем затрудняют контроль роста опухолевого процесса [26].

Заключение

АХрЗ имеет многофакторный патогенетический механизм и развивается при хронических заболеваниях, сопровождающихся воспалением низких градаций, например при ХБП, ХСН, онкологических новообразованиях и др.

Однако, несмотря на то обстоятельство, что АХрЗ сопровождается множеством заболеваний, фактически такую анемию можно рассматривать и как эволюционно выработанный защитный механизм. Организм человека использует этот механизм для того, чтобы свободное железо «не досталось» опасным агентам — микроорганизмам и опухолевым клеткам.

Эффективное лечение основного заболевания, вызвавшего анемию, как правило, приводит к нормализации гематологических нарушений. В случае неэффективности терапии хронического заболевания применяют лечение, направленное на коррекцию анемии. Важно сбалансированное рассмотрение у каждого пациента вклада анемии и влияния лечения анемии на прогноз при различных условиях заболевания.

Участие авторов. А.Д.В., З.М.К., Ю.В.О. и Е.В.Х. — сбор литературных данных для статьи, разработка концепции и дизайна, планирование методов для получения результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста рукописи; В.Н.О. — руководство работой, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance — systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients*. 2013;5(8):3034–3061. DOI: 10.3390/nu5083034.
- Ковалев А.В., Бондарчук С.В. К вопросу о влиянии воспаления на течение анемии у гемодиализных пациентов. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(S1-1):61–64. [Kovalev AV, Bondarchuk SV. About the influence of inflammation in course of anemia in hemodialysis patients. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2020;39(S1-1):61–64 (In Russ.)] DOI: 10.17816/rmmar43335.
- Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis — an update. *Front Pharmacol*. 2014;5:124. DOI: 10.3389/fphar.2014.00124.
- Dutra FF, Bozza MT. Heme on innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol*. 2014;5:115. DOI: 10.3389/fphar.2014.00115.
- Gozzelino R, Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):130. DOI: 10.3390/ijms17010130.
- Spitalnik SL. Stored red blood cell transfusions: Iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfusion*. 2014;54(10):2365–2371. DOI: 10.1111/trf.12848.
- Saito H. Storage iron turnover from a new perspective. *Acta Haematol*. 2019;141(4):201–208. DOI: 10.1159/000496324.
- Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1–9. DOI: 10.1159/000452104.

¹ мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

9. McCranor BJ, Langdon JM, Prince OD, Femnou LK, Berger AE, Cheadle C, Civin CI, Kim A, Rivera S, Ganz T, Vaulont S. Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age. *Haematologica*. 2013;98(10):1633–1640. DOI: 10.3324/haematol.2013.087114.
10. Joosten E, Lioen P. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in geriatric hospitalized patients: How frequent are comorbidities as an additional explanation for the anemia? *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(8):931–935. DOI: 10.1111/ggi.12371.
11. Черепанова В.В. Анемический синдром у пациентов терапевтического стационара. *Медицина*. 2017;5(3):180–187. [Cherepanova VV. Anemic syndrome in therapeutic hospital patients. *Meditsina*. 2017;5(3):180–187. (In Russ.)] EDN: ZROZNN.
12. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016;11(1):37–46. [Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology*. 2016;11(1):37–46. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
13. Бондарчук С.В., Головки К.П., Овчинников Д.В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021;40(2):55–61. [Bondarchuk SV, Golovko KP, Ovchinnikov DV. Anemia of chronic diseases as an interdisciplinary problem. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2021;40(2):55–61. (In Russ.)] DOI: 10.17816/rmmar81177.
14. Куркина Н.В., Горшенева Е.И., Чегодаева Л.В., Полагимова А.В. Анемия хронических заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(3):347–354. [Kurkina NV, Gorshenina EI, Chegodaeva LV, Polagimova AV. Anemia of chronic diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(3):347–354. (In Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354.
15. Nita E, Bairaktari E, Kolios G, Migkos MP, Sotmarakis G, Markatseli T, Archimandriti D, Tsaousi C, Voulgari PV. Role of hepcidin in anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *J Lab Physicians*. 2021;13(4):317–322. DOI: 10.1055/s-0041-1732827.
16. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: A review. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):285–296. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005.
17. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz G. The influence of inflammation on anemia in CKD patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):725. DOI: 10.3390/ijms21030725.
18. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Committees R-H, Investigators R-H. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210–1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865.
19. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Banasiak W, Anker SD. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35(36):2468–2476. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu235 913.
20. Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J, Dahm JB, Angermann CE. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(6):436–443. DOI: 10.1007/s00392-016-1073-y.
21. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):122–129. [Tkachenko EI, Borovkova NY, Buyanova MV, Borovkov NN. Cytokine-induced inflammation in anemia in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):122–129. (In Russ.)] DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-2-122-129.
22. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KT, Jaufeerally F, Sim D, Santhanakrishnan R, Lim SL, Chan MY, Chai P. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1125–1132. DOI: 10.1002/ejhf.161.
23. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, Javidroozi M, Hohmuth B, Bisbe E, Gross I, Shander A. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017;92(1):88–93. DOI: 10.1002/ajh.24595.
24. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д., Ломоносова Е.В. Обмен железа, железодефицитная анемия и кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017;9(4):46–52. [Bogdanov AN, Shcherbak SG, Pavlovich D, Lomonosova EV. Iron metabolism, iron deficiency anemia and cardiorenal anemia syndrome in elderly and old patients. *Herald Northwestern State Medical University named after II Mechnikov*. 2017;9(4):46–52. (In Russ.)] EDN: YPEDCC.
25. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev*. 2013;14(10):771–779. DOI: 10.1111/obr.12057.
26. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tancal L, Cherchi MC, Floris C, Omoto I, Barracca A, Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813.
27. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний. Под общ. ред. Е.В. Крюкова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 160 с. [Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. *Anemiya khronicheskikh zabolevaniy*. (Anemia of chronic diseases.) EV Kryukov, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 160 p. (In Russ.)]
28. Santosh HN, Nagaraj T, Sasidaran A. Anemia of chronic disease: A comprehensive review. *Journal of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery*. 2015;1(1):13–16. DOI: 10.15713/INS.JMRPS.4
29. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.
30. Marques O, Weiss G, Muckenthaler MU. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood*. 2022;140(19):2011–2023. DOI: 10.1182/blood.2021013472.
31. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012;5(4):296–304. [Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: actual aspects of diagnosis and treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2012;5(4):296–304. (In Russ.)] EDN: SYADJF.
32. Park S, Jung CW, Kim K, Kim SJ, Kim WS, Jang JH. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget*. 2015;6(40):42803. DOI: 10.18632/oncotarget.5658.
33. Гончарик И.И., Малая Т.В. Анемия хронических заболеваний. *Военная медицина*. 2013;(3):152–154. [Goncharik II, Malaya TV. Anemia of chronic diseases. *Voennaya meditsina*. 2013;(3):152–154. (In Russ.)] EDN: RSDCTF.
34. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):

1349–1354. [Mironova OYu, Panferov AS. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and perspectives. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(12):1349–1354. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984.

35. Сараева Н.О. *Гематология*. Учебное пособие. Изд. 2-е, перераб. Иркутск: ИГМУ; 2015. 244 с. [Saraeva NO. *Gematologiya*. (Gematologiya.) Uchebnoe posobie. Izd. 2-e, pererab. Irkutsk: IGMU; 2015. 244 p. (In Russ.)]

36. Андреев Н.А., Балева Л.В. Анемия хронических заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2014;(2):50–55. [Andreichev NA, Baleeva LV. Anemia of chronic diseases. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014;(2):50–55. (In Russ.)] EDN: SCFEDH.

37. Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В. Анемия при хронических заболеваниях. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2012;(5–6):22–24. [Okhotnikova EN, Ponochevnaia EV. Anemia in chronic diseases. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2012;(5–6):22–24. (In Russ.)]

38. Шамов И.А., Гасанова П.О. Железо, абсорбция, транспорт. *Вестник гематологии*. 2016;12(1):31–38. [Shamov IA, Gasanova PO. Ferrum, absorption, transport. *The bulletin of haematology*. 2016;12(1):31–38. (In Russ.)] EDN: WJNHSR.

39. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target in IL6 therapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(6):1248–1257. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2291.

40. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A, Simpson D, Capra M, Liu T, Hsieh RK, Goh YT. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):966–974. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.

41. Garcia-Manero G, Gartenberg G, Steensma DP, Schipperus MR, Breems DA, de Paz R, Valcárcel D, Kranenburg B, Reddy M, Komrokji RS. A phase 2, randomized, double-blind, multicenter study comparing siltuximab plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC in anemic patients with International Prognostic Scoring System low- or intermediate-1–risk myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2014;89(9):E156–162. DOI: 10.1002/ajh.23780.

42. Hohlbaum A, Gille H, Christian J, Allersdorfer A, Jaworski J, Burrows J, Rattenstetter B, Kolodziejczyk M, Ollwill S, Audoly L. Iron mobilization and pharmacodynamic marker measurements in non-human primates following administration of PRS-080, a novel and highly specific anti-hepcidin therapeutic. *Am J Hematol*. 2013;88:41–41.

43. Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, Sell S, Buchner K, Maasch C, Purschke WG, Humphrey M, Zöllner S, Eulberg D, Morich F. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood*. 2013;121(12):2311–2315. DOI: 10.1182/blood-2012-09-456756.

44. Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Котова Е.С. Роль белка гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2017;95(10):869–874. [Ershov VI, Gadaev IYu, Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Kotova ES. The role of hepcidin protein in the development of anemia of chronic diseases in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95(10):869–874. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-869-874.

Сведения об авторах

Валитова Азалия Дамировна, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; azali1903@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8980-5830>

Кадырова Зульфиназ Марсовна, студ., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; zmarsovna@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1266-363X>

Ослопов Владимир Николаевич, докт. мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; voslopov1845@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

Ослопова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. фундаментальных основ клинической медицины, Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; oslopovajul@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; hazova_elena@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Author details

Azalia D. Valitova, Stud., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; azali1903@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8980-5830>

Zulfinaz M. Kadyrova, Stud., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; zmarsovna@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1266-363X>

Vladimir N. Oslopov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; voslopov1845@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2901-0694>

Yulia V. Osloпова, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Fundamental Foundations of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; oslopovajul@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

Elena V. Khazova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky Kazan State Medical University, Kazan, Russia; hazova_elena@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8050-2892>