

Анемия хронических заболеваний

Вера Юрьевна Павлова ✉, Elizaveta Владимировна Казаковцева

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Аннотация. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) – патологический процесс, который развивается у пациентов с системным воспалением при большом спектре заболеваний как инфекционного, так и неинфекционного генеза. АХЗ занимает второе по распространенности место в мире после железодефицитной анемии (ЖДА) и является тем фактором, который усугубляет течение основного заболевания и увеличивает смертность. В патофизиологическом плане АХЗ является сложным многофакторным процессом и включает 3 основных механизма развития: увеличение выработки гепсидина, уменьшение образования эритропоэтина и угнетение нормального эритропоэза в костном мозге. Данные процессы запускаются под действием провоспалительных цитокинов. Отдельное внимание в статье уделяется универсальному гуморальному регулятору метаболизма железа – гепсидину. Для врача любой специальности представляется важным выявление АХЗ, проведение дифференциальной диагностики, позволяющей отличить АХЗ от других видов анемий (в том числе железодефицитной), установить возможное сочетание ЖДА и АХЗ, поскольку разные варианты анемий предполагают свои терапевтические подходы. От правильно подобранного лечения будет зависеть прогноз пациента. С целью верификации АХЗ проводится тщательный поиск основного заболевания, оцениваются показатели ОАК и показатели обмена железа. Основой терапевтического подхода к лечению АХЗ является лечение основного заболевания. Терапия данного вида анемии включает в себя применение препаратов железа, эритропоэтина и заместительной терапии компонентами крови.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, цитокины, гепсидин, эритропоэтин, железодефицитная анемия

REVIEW ARTICLES

Review article

Anemia of chronic diseases

Vera Yu. Pavlova ✉, Elizaveta V. Kazakovtseva

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract. Anemia of chronic diseases (ACD) is a pathological process that develops in patients with systemic inflammation in a wide range of diseases of both infectious and non-infectious origin. ACD is the second most common disease in the world after iron deficiency anemia (IDA) and is a factor that aggravates the course of the underlying disease and increases mortality. Pathophysiologically, ACD is a complex multifactorial process and includes 3 main development mechanisms: an increase in the production of hepcidin, a decrease in the formation of erythropoietin and inhibition of normal erythropoiesis in the bone marrow. These processes are triggered by pro-inflammatory cytokines. Special attention in the article is paid to the universal humoral regulator of iron metabolism – hepcidin. For a doctor of any specialty it is important to identify ACD, conduct a differential diagnosis that allows one to distinguish ACD from other types of anemia (including iron deficiency), establish a possible combination of IDA and ACD, since different types of anemia require their own therapeutic approaches. The patient's prognosis will depend on the correct treatment. In order to verify ACD a thorough search for the underlying disease is carried out, CBC indicators and iron metabolism indicators are assessed. The basis of the therapeutic approach to the treatment of ACD is the treatment of the underlying disease. Therapy for this type of anemia includes the use of iron preparations, erythropoietin and replacement therapy with blood components.

Keywords: anemia of chronic disease, cytokines, hepcidin, erythropoietin, iron deficiency anemia

Анемический синдром имеет широкое распространение в клинической практике. Общим клиническим проявлением анемического синдрома любого генеза является снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Однако данный синдром имеет значительное количество различных патогенетических механизмов, что требует осуществления диагностического поиска и учета всех нюансов медикаментозной терапии. Достаточно частая ситуация, когда при выявлении данных лабораторных отклонений у специалистов изначально возникает лишь один патогенетический вариант, связанный с абсолют-

ным дефицитом железа. Такой подход зачастую приводит к неверной верификации диагноза. Действительно, лидирующие позиции по частоте причин развития анемического синдрома занимает железодефицитная анемия (ЖДА), но вторым по частоте регистрации патогенетическим механизмом развития анемии является анемия хронических заболеваний (АХЗ) [1, 2].

Данный патогенетический вариант анемии встречается при большом спектре патологических состояний, в ряде случаев именно он определяет как прогноз для пациента, так и эффективность проводимой

терапии. Исходя из самого названия патологического процесса, становится ясно, что данный вариант анемии наиболее часто развивается при состояниях, сопровождающихся частыми и/или длительными эпизодами воспалительных процессов [1, 2].

Такой вариант анемии регистрируется у пациентов с различными патологическими состояниями. Например, АХЗ регистрируется в 7,5–33,0 % случаев у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3]. По данным результатов исследования клинического анализа крови у пациентов с ХОБЛ классическим патологическим отклонением длительное время считалось наличие симптоматического эритроцитоза. В течение последних лет отмечается увеличение частоты встречаемости анемического синдрома. По статистическим данным, анемия чаще регистрируется при тяжелых формах ХОБЛ. В исследовании ANTADIR у 2 524 больных с ХОБЛ, находившихся на длительной кислородной поддержке, выявление анемического синдрома составило у 12,6 % мужчин и 8,2 % женщин. По данным других исследований, у пациентов, получающих лечение на амбулаторном этапе, анемия была выявлена в 17 % случаев, симптоматический эритроцитоз – в 6 % случаев. В группе пациентов, находящихся на стационарном лечении, анемический синдром наблюдался у 33 % больных [4].

В группе пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в общей популяции, независимо от стадии ХБП, АХЗ регистрируется в 47 % случаев. У данной категории пациентов, получающих заместительные виды терапии, в частности гемодиализ, может присоединяться абсолютный дефицит железа вследствие кровопотери при использовании специальных фильтров для гемофильтрации. Соответственно у пациентов с ХБП может иметь место анемия смешанного характера [3].

При анализе показателей клинического анализа крови у пациентов с различными онкологическими заболеваниями данный вариант анемии регистрируется в среднем в 30–77 % случаев. Известный факт, что анемия снижает качество жизни больных с онкопатологией и выступает в качестве отрицательного прогностического фактора продолжительности жизни при большинстве видов опухолей [3].

Высокий риск развития АХЗ наблюдается при аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), системном васкулите, и составляет в среднем 8–71 % [3]. Многочисленные исследования подтверждают, что при повышении гемоглобина даже на 1 г/л отмечается положительная динамика показателей качества жизни пациентов с РА [5].

Нередко анемический синдром регистрируется у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Г.П. Арутюнов отмечает, что при ХСН

около 50 % анемий могут расцениваться как АХЗ. Анемический синдром при ХСН значительно снижает качество жизни, ухудшает прогноз и увеличивает риск летального исхода [6].

В исследованиях SOLVD была выявлена отрицательная обратная связь уровня гематокрита и смертности при ХСН. Так, за 33 месяца у пациентов с гематокритом 40–44 %, 35–39 % и менее 35 % смертность составила 22, 27 и 34 % соответственно [6, 7]. В работе D. Silverberg выявлено, что снижение гематокрита на 1 % у пациентов с ХСН III–IV ФК ведет к повышению риску смерти на 11 % [6].

Прямо пропорциональная зависимость между прогрессированием диабетической нефропатии и вероятностью развития анемии наблюдается у больных с сахарным диабетом. Постепенное замещение почечной ткани на соединительную и увеличение уровня провоспалительных цитокинов способствуют развитию АХЗ в этой группе пациентов. Согласно клиническим исследованиям, анемия является предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от наличия ХБП [3].

Анемия регистрируется у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 95 % случаев. Почти в 50 % случаев анемический синдром обусловлен именно АХЗ и примерно в 20–40 % случаев – ЖДА [8, 9]. У пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию (АРВТ), распространенность анемии составляет около 46 %. Независимо от количества CD-4+ и вирусной нагрузки анемия – неблагоприятный прогностический фактор, увеличивающий тяжесть течения ВИЧ-инфекции и вероятность летального исхода [8].

Патогенез АХЗ. В основе как ЖДА, так и АХЗ лежит изменения обмена железа. Железо является одним из значимых микроэлементов, участвующих во многих функциях в организме человека. Обмен железа в организме имеет определенные регуляторные механизмы. Одним из таких регуляторных процессов является белок гепсидин [10].

Гепсидин – 25-аминокислотный пептид, основным местом синтеза которого является печень. Данный гормон был впервые обнаружен и описан в 2001 г. как антибактериальный пептид (Hepcidin Antimicrobial Peptide), способный повреждать мембрану бактерий. Впоследствии было установлено, что гепсидин является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике, его мобилизации из депо и тем самым оказывает свою основную биологическую функцию – снижение уровня железа в кровеносном русле [1]. Данные процессы осуществляются за счет связывания гепсидина с белком ферропортином на мембране клеток депо железа, что приводит к интернализации и деградации этого белка. Имеются исследования, согласно которым при более высоких концентрациях гепсидина блокируется транспорт железа путем окклюзии ферропортина [10].

Регуляция уровня гепсидина происходит в ответ на изменение общего уровня железа, изменение интенсивности эритропоэза и в ответ на воспаление [10].

В рамках недавно проведенного исследования была выдвинута гипотеза о том, что циркулирующее железо, связанное с трансферрином, может влиять на формирование комплекса HFE с TfR2 на поверхности гепатоцитов. Под влиянием данного комплекса увеличивается продукция гепсидина через пока неизвестный внутриклеточный сигнальный путь [10].

В случае гипоксии или анемии низкое давление кислорода стимулирует фактор транскрипции, индуцируемый гипоксическими состояниями – HIF 1a (Hypoxia Inducible Factor 1a), который усиливает продукцию эритропоэтина почками. Под действием эритропоэтина увеличивается интенсивность эритропоэза, благодаря этому повышается потребность в железе. Этот процесс сопровождается мобилизацией железа из депо и усилением его абсорбции энтероцитами посредством понижения уровня гепсидина, несмотря на уровень железа в плазме [10].

Изменение концентрации гепсидина возникает и при системном воспалении. Одним из наиболее изученных медиаторов воспаления является интерлейкин 6 (IL-6). Под действием данного белка индуцируется сигнальный путь Jak/Stat, конечным эффектом которого является усиление экспрессии гена гепсидина. Еще одним положительным регулятором гепсидина является гемоювелин – белок, который синтезируется гепатоцитами, скелетной мускулатурой, сердечной мышцей и осуществляет воздействие на гепсидин через сигнальный каскад BMP/SMAD [10].

В настоящее время активно обсуждается роль таких факторов, как GDF 11 (growth differentiation factor 11), GDF15(growth differentiation factor 15), TWSG1(twisted gastrulation protein homolog 1), в качестве супрессоров синтеза гепсидина [10].

Анемия хронических заболеваний является специфическим защитным механизмом от инфекционных агентов. Большинство микроорганизмов нуждается в железе для осуществления нормальной жизнедеятельности. Так, уменьшение количества циркулирующего пула железа ограничивает способность к размножению и росту микроорганизмов, кроме того, оказывает положительное влияние на активацию врожденных иммунных путей, для обозначения которых был введен термин «nutritional immunity». Также установлено, что при снижении концентрации железа ограничивается пролиферация опухолевых клеток [1, 10].

Данный вариант анемии также имеет другое название – перераспределительная. Для прогрессирования многих патологических процессов в организме активно используются молекулы железа. АХЗ в данном случае является защитным механизмом, позволяющим изолировать молекулы железа, чаще всего в макрофагальной системе (рис. 1). В результате в кровотоке имеет место снижение уровня сывороточного железа и его высокая концентрация в системах депонирования (перераспределение между тканями организма) [3, 10].

Основным действующим звеном в развитии АХЗ являются различные цитокины. Они действуют в 3 направлениях: увеличивают выработку гепсидина, уменьшают выработку эритропоэтина, угнетают эритропоэз в красном костном мозге [3].

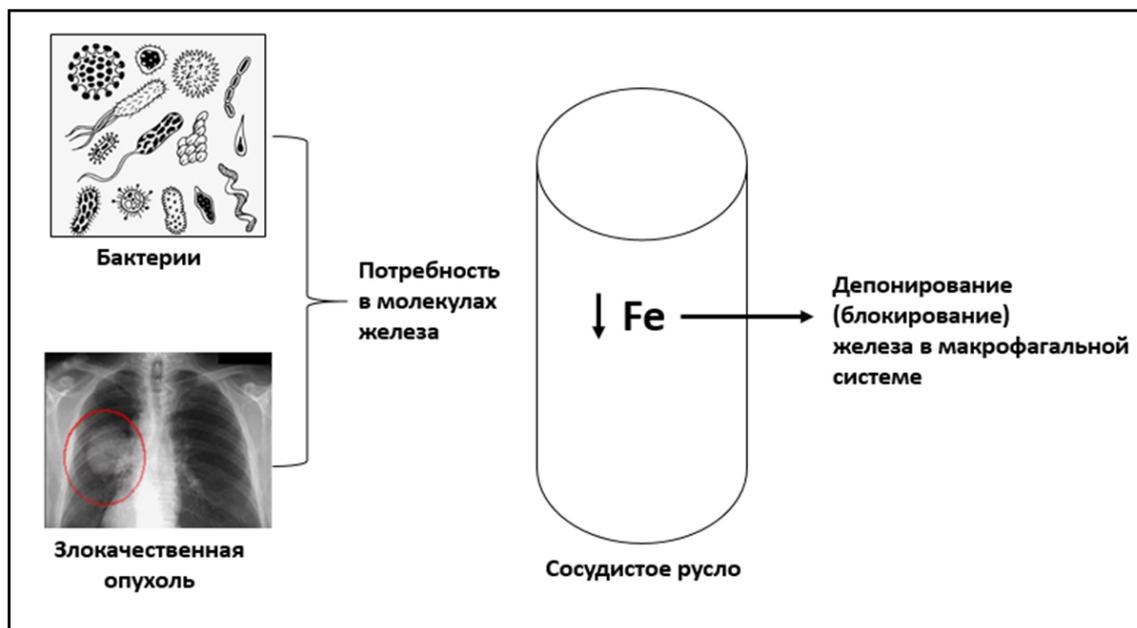


Рис. 1. Патогенез перераспределения концентрации железа при АХЗ

На фоне различных патологических процессов (воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваний) происходит активация Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют различные провоспалительные цитокины: ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10. Под их действием повышается уровень секреции гепсидина, что в свою очередь приводит к уменьшению абсорбции железа из просвета тонкого кишечника и соответственно снижению концентрации железа в крови. Это, в свою очередь, является одним из ведущих факторов, приводящих к нарушению функции эритропоэза [1, 3].

Угнетение эритропоэза также обусловлено негативным воздействием цитокинов (ИФН- γ - α , ФНО- α и ИЛ-1)

на клетки-предшественницы эритропоэза, что приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка кроветворения [1, 3].

Наличие повышенной секреции провоспалительных пептидов оказывает многогранное влияние на организм человека, в частности, на систему кроветворения. Данные молекулы способствуют уменьшению синтеза эритропоэтина, это происходит в результате повреждающего действия цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) и их токсичных радикалов на клетки почек, продуцирующих ЭПО. Такие патологические процессы приводят не только к снижению образования эритропоэтина, но и к нарушению его биологической активности [1, 3].

На рис. 2 представлен патогенез развития АХЗ.

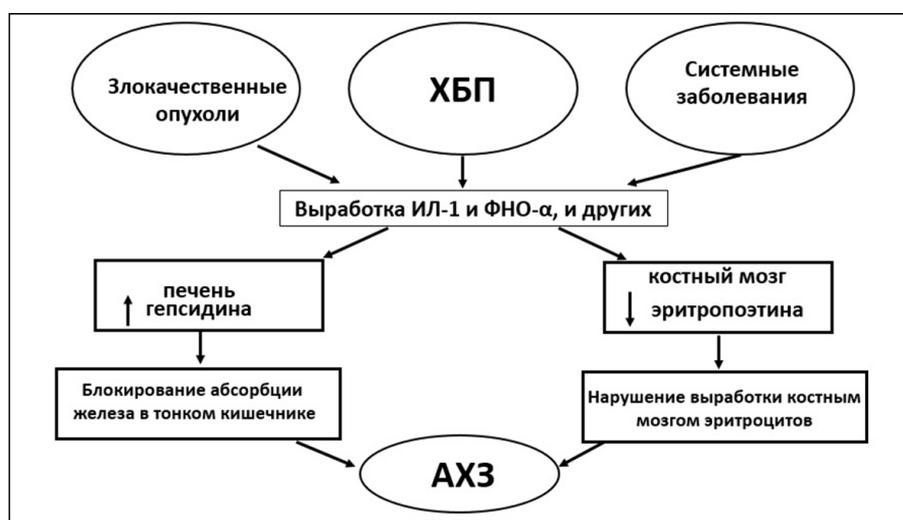


Рис. 2. Основные звенья патогенеза АХЗ

Особенности верификации диагноза. При верификации АХЗ необходимо помнить, что этот диагноз – исключение [11]. Особенностью АХЗ является тот факт, что данный вариант анемии всегда является процессом, возникающим на фоне других патологических состояний. Потому ведущим в верификации АХЗ является подробный диагностический поиск, включающий анамнез, лабораторные и инструментальные методы исследования. В случае если при полном спектре обследований не было выявлено основное заболевание, которое могло бы привести к данному патологическому процессу, то диагноз АХЗ маловероятен, но если оно подтверждается, то АХЗ необходимо дифференцировать от ЖДА [2].

При оценке показателей результатов клинического анализа крови не всегда возможно отдифференцировать ЖДА и АХЗ, в большинстве случаев в дебюте заболевания АХЗ обычно нормохромная и нормоцитарная, легкой или средней степени тяжести в зависимости от прогрессирования основного заболевания, но по мере течения заболевания она приобретает гипохромный и микроцитарный характер, что характерно для ЖДА [1, 3].

В связи с такой особенностью морфологической динамики необходим более глубокий спектр обследований данной категории пациентов для верификации диагноза. Следующим этапом в плане диагностики АХЗ является исследование показателей биохимического анализа крови, таких как уровень сывороточного железа, насыщение трансферрина железом, уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ), сывороточный ферритин, гепсидин. Уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина железом – могут быть снижены как при АХЗ, так и при ЖДА, поэтому они не играют особой роли в дифференциальной диагностике данных патологических состояний [1, 3].

Ведущим дифференциальным критерием между обозначенными вариантами анемий является уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ), который при АХЗ остается близок к нормальному диапазону, при ЖДА значительно увеличивается. Еще одним из маркеров обмена железа является уровень трансферрина, при АХЗ его показатель оказывается нормальным или сниженным, при ЖДА данный показатель закономерно повышается [1].

Одним из значимых показателей обмена железа является ферритин, ответственный за депонирование данного микроэлемента в организме. По данным различных источников, нормальный уровень ферритина в сыворотке крови обычно составляет от 15 до 300 мкг/л. Ферритин участвует не только в обмене железа, но и

воспалении в качестве острофазового белка, поэтому у пациентов с АХЗ уровень сывороточного ферритина превышает верхние пределы референсных значений, при ЖДА его уровень значительно снижается [1, 2]. При ряде злокачественных новообразований ферритин является одним из вариантов онкомаркеров (табл. 1) [12].

Таблица 1

Рекомендуемые лабораторные тесты при обследовании больных группы повышенного риска возникновения онкологических заболеваний

Локализация опухоли (обнаруженной или предполагаемой)	Лабораторные тесты
Печень, поджелудочная железа	α-Фетопроtein, раковый эмбриональный антиген, СА 19-9, лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-5, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, ферритин, эластаза, паратиреоидный гормон
Молочная железа	Раковый эмбриональный антиген, муциноподобный раковый антиген, ферритин, лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-5, амилаза, адренкортикотропный гормон
Легкие	Раковый эмбриональный антиген, нейронспецифическая енолаза, СА 19-9, β2-микроглобулин, ферритин, лактатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа-2, адренкортикотропный гормон, кортизол, паратиреоидный гормон
Гемобластозы	Раковый эмбриональный антиген, β2-микроглобулин, ферритин, общий анализ крови, миелограмма, цитохимическая реакция форменных элементов крови, белок Бенс – Джонса в моче, иммуноглобулины, определение парапротеинов в крови и моче

Характерным маркером, свидетельствующим о наличии у пациента АХЗ, является увеличение уровня гепсидина, при ЖДА данный показатель находится в пределах референсных значений. Но исследование данного показателя пока недоступно в повседневной медицинской практике, оно осуществляется только на уровне научных исследований [1].

Еще одним из возможных лабораторных признаков абсолютного дефицита железа является снижение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках – предшественниках костного мозга при специальной окраске (по Перлсу) [2].

В клинической практике нередко регистрируются случаи, когда на фоне АХЗ параллельно развивается

и абсолютный железодефицит. АХЗ с абсолютным дефицитом железа обнаруживается у больных с потерей крови при наличии, например, гастроинтестинальных и урологических злокачественных опухолей, маточных кровотечений, воспалительных заболеваний кишечника, гастроинтестинальных инфекций.

В соответствии с вышеперечисленными данными в реальной клинической практике для дифференциальной диагностики возможны различные клинические ситуации. У пациентов может возникнуть изолированно только ЖДА или АХЗ, но возможно и их сочетание [13].

В табл. 2 представлены основные и наиболее изученные лабораторные параметры для дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и их сочетания.

Таблица 2

Лабораторные параметры и их значения для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и их сочетания

Анемия Показатель	Референсные значения	АХЗ	ЖДА	АХЗ+ЖДА
Железо, мкмоль/л	Женщины: 4–24 Мужчины: 6–30	Уменьшено	Уменьшено	Уменьшено
Трансферрин, мг/дл (мкмоль/л)	200–360 (~2,3–4,4)	Уменьшен или в норме	Увеличен	Уменьшен
Коэффициент насыщения трансферрина, %	16–45	Уменьшено	Уменьшено	Уменьшено
Ферритин, нг/мл (пмоль/л)	Женщины: 10–150 (~22- 337) Мужчины: 18–360 (~40–808)	Нормальный или повышен	Уменьшен	Уменьшен или в норме
Растворимый рецептор трансферрина, мг/л	0,8–3,3	Нормальный	Повышенный	Нормальный или повышенный
Отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина	Нет	Низкий (<1)	Высокий(>2)	Высокий (>2)
Гепсидин	Нет	Повышен	Уменьшен	Разный

Особенности лечения. Лечение АХЗ включает адекватное лечение основного заболевания, при необходимости использование препаратов железа, применение эритропоэтина, переливание эритроцитных компонентов крови [3, 14].

Препараты железа целесообразно применять при АХЗ с доказанным абсолютным железodefицитом. Путь введения препаратов исключительно парентеральный, а именно внутривенный, поскольку при пероральном введении гепсидин будет блокировать абсорбцию железа в кишечнике. Одной из значимых ошибок введения пациентам с АХЗ является длительное и практически неэффективное назначение пероральных форм препарата в железа. В некоторых случаях, например, у пациентов с онкопатологией, это имеет прямое влияние на прогноз. Но даже при обеспечении достаточного количества железа для синтеза гемоглобина без достаточного количества ЭПО в костном мозге не будут синтезироваться эритроциты в нужном количестве, поэтому разумным решением будет совместное применение препаратов железа и эритропоэтина при АХЗ с признаками абсолютного железodefицита. При обычной АХЗ рекомендовано использование только эритропоэтина [3].

В настоящее время на рынке представлено несколько вариантов препаратов железа для внутривенного введения: железа (II) гидроксид сахарозный комплекс, железа (II) гидроксид декстран, железа карбоксимальтозат, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат [15].

При назначении любого из препаратов железа для внутривенного введения необходимо обязательно проводить расчет кумулятивной дозы. Для каждого конкретного препарата имеются свои особенности расчета в соответствии с инструкцией к лекарственному средству. Одной из ведущих ошибок при использовании данных препаратов является неадекватная (недостаточная) дозировка.

Вторым терапевтическим компонентом являются стимуляторы эритропоэза.

Кроме непосредственного эффекта – стимуляции синтеза эритроцитов, данный гормон обладает рядом важных лечебных и проективных эффектов, в частности:

- подавляет провоспалительные цитокины, защищает клетки от апоптоза и способствует заживлению раневых поверхностей;

- обладает нейропротективным свойством – уменьшает площадь поражения мозга на 50–75 % (показано в эксперименте) [16, 17];

- обладает кардиопротективным действием за счет увеличения уровня гемоглобина и опосредованного воздействия на клетки миокарда – увеличивает фракцию выброса желудочков, улучшает перфузию миокарда и, как следствие, уменьшает площадь ишемии и повреждения миокарда;

- препараты рЭПО могут вызывать экспрессию про- или антиапоптотических генов в сердце и тем самым защитить миокард от повреждения [18];

- показано супрессорное действие ЭПО в отношении TNF- α , который индуцирует эндотелин-1, в результате чего увеличивается общая антиоксидантная активность клеток [19].

Показанием к назначению эритропоэтинов является уровень гемоглобина <100 г/л. Наиболее эффективна терапия ЭПО анемического синдрома, обусловленного наличием таких патологических состояний, как ХБП, злокачественные новообразования, лейкозы, РА, что также приводит к снижению потребности в гемотрансфузиях [3].

В клинической практике могут использоваться различные молекулы эритропоэтинов, в частности, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета [20].

В настоящее время рекомендованы различные схемы терапии (по дозировке и кратности введению препаратов ЭПО). Положительный эффект от приводимой терапии (увеличение уровня гемоглобина) следует ожидать не ранее 4 недель [2].

При использовании ЭПО важно соблюдать целевой уровень гемоглобина не выше 110 г/л, для минимизации риска тромбообразования [3, 14].

В зависимости от клинической ситуации и результатов лабораторных исследований будет определяться терапевтическая тактика (рис. 3).

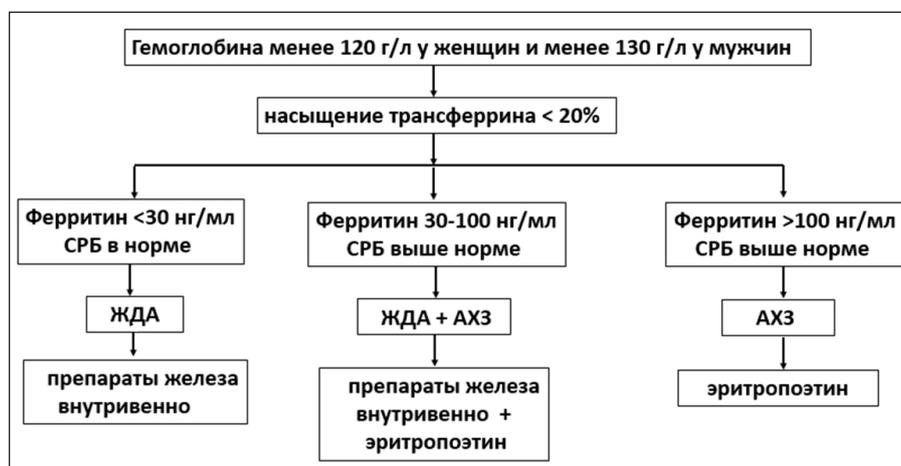


Рис. 3. Терапевтическая тактика анемий

Заместительную терапию эритроносодержащими компонентами крови (эритроцитарной массой или отмытыми эритроцитами) проводят только в случае регистрации анемии тяжелой степени тяжести, **сопровождающейся гипоксией органов и тканей** [3].

В настоящее время завершен ряд клинических исследований препаратов, воздействующих на цитокины, которые являются важным звеном в патогенезе системного воспаления, и, следовательно, в развитии АХЗ. Например, у пациентов с РА на фоне приема тоцилизумаба (антитела к ИЛ-6) и ингибиторов ФНО было установлено нарастание уровня гемоглобина и снижение содержания гепсидина. Аналогичные данные были получены при применении сирикумаба, также являющегося антителом к ИЛ-6 [21].

В настоящее время успешно разрабатываются терапевтические подходы, направленные как на прямое, так и на косвенное снижение количества гепсидина – главного регулятора железа. Проводимые исследования выглядят многообещающе, однако требуют доработки [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хронических заболеваниях имеется высокий риск развития АХЗ. Анемия на фоне основного заболевания снижает качество жизни, ухудшает прогноз и увеличивает риск летального исхода. Ключевым моментом в развитии данного варианта анемии являются различные цитокины. Есть несколько направлений, в рамках которых они действуют. Одним из таковых является повышение уровня гепсидина. Успех в лечении АХЗ напрямую зависит от результативности лечения основного заболевания. Помимо лечения основного заболевания, в терапии данного патологического состояния применяются препараты железа (вводимые парентерально), эритропоэтин и гемотрансфузии. Разработка методов лечения, контролирующих уровень гепсидина, является перспективным направлением в современной медицине.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Соломахина Н.И. и др. Роль белка гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2017;95(10):869–874. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-869-874>.
2. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1–9. doi: 10.1159/000452104.
3. Куркина Н.В., Горшенина Е.И., Чегодаева Л.В., Полагимова А.В. Анемия хронических заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(3):347–354. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354.
4. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемии при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(3):96–99. doi: 10.17116/terarkh201688396-99.
5. Han C., Rahmon M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2007;34:2177–2182.
6. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019;2:31–36. doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.
7. Быкова О.В., Орлова Н.В., Соловьева М.В. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью: акцент на анемический синдром. *Справочник поликлинического врача*. 2018;1:18–21.
8. Redig A.J., Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;1:377–381. doi: 10.1182/asheducation2013.1.377.
9. Frosch A.E.P., Ayodo G., Odhiambo E.O. et al. Iron Deficiency is Prevalent among HIV-Infected Kenyan Adults and is Better Measured by Soluble Transferrin Receptor than Ferritin. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2):439–444. doi: 10.4269/ajtmh.18-0208.
10. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 147 с.
11. Beladan C.C., Botezatu S.B. Anemia and Management of Heart Failure Patients. *Heart Failure Clin*. 2021;17(2):195–206. doi: 10.1016/j.hfc.2020.12.002.
12. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: руководство для врачей. Под ред. А.И. Карпищенко. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 976 с.: ил. doi: 10.33029/9704-6690-2-MLD-2023-1-976.
13. Рукавицын О. А. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 352 с.
14. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний. URL: <https://kurl.ru/Pyufl> (дата обращения: 02.11.2023).
15. Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1?ysclid=lxbtzm71uz847402434 (дата обращения: 13.06.2024).
16. Brines M. L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10526–10531.
17. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *IMAJ*. 2006;8:703–706.
18. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest*. 2003;112(7):999–1007.
19. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(10):1242–1251.

20. Ассоциация нефрологов. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2?ysclid=lxbuu80q93498870304. (дата обращения: 13.06.2024).

21. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1349–1354. doi: 10.26442/00403660.2022.12.201984.

REFERENCES

1. Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Solomakhina N.I. et al. The role of protein in the development of chronic disease anemia in patients with chronic cardiac failure. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(10):869–874. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-869-874>.

2. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1–9. doi: 10.1159/000452104.

3. Kurkina N.V., Gorshenina E.I., Chegodaeva L.V., Polagimova A.V. Anemia of Chronic Diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2021;14(3):347–354. (In Russ.) doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354.

4. Budnevsky A.V., Esaulenko I.E., Ovsyannikov E.S., Zhusina Yu.G. Anemias in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(3):96–99. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688396-99.

5. Han C., Rahmon M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2007;34:2177–2182.

6. Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options. *Doctor.Ru*. 2019;2:31–36. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.

7. Bykova O.V., Orlova N.V., Soloveva M.V. Management of patients with chronic heart failure: an emphasis on anemic syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Polyclinic Doctor's Handbook*. 2018;1:18–21. (In Russ.).

8. Redig A.J., Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;1:377–381. doi: 10.1182/asheducation2013.1.377.

9. Frosch A.E.P., Ayodo G., Odhiambo E.O. et al. Iron Deficiency is Prevalent among HIV-Infected Kenyan Adults and is Better Measured by Soluble Transferrin Receptor than

Ferritin. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2):439–444. doi: 10.4269/ajtmh.18-0208.

10. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases. Moscow, GEOTAR-Media, 2020. 147 p. (In Russ.).

11. Beladan C.C., Botezatu S.B. Anemia and Management of Heart Failure Patients. *Heart Failure Clin*. 2021;17(2):195–206. doi: 10.1016/j.hfc.2020.12.002.

12. Medical laboratory diagnostics: programs and algorithms: a guide for doctors. A.I. Karpishchenko (Ed.). 4th ed., revised, and additional. Moscow, GEOTAR-Media, 2023. 976 p. ill. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-6690-2-MLD-2023-1-976

13. Rukavitsyn O.A. Anemia. A short guide for practitioners of all specialties. 2nd edition, revised, and additional. Moscow, GEOTAR-Media, 2021. 352 p. (In Russ.).

14. Rumyantsev AG, Maschan AA. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of anemia of chronic diseases. (In Russ.) URL: <https://kurl.ru/Pyufl> (accessed: 02.11.2023).

15. National Hematological Society. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Iron-deficiency anemia. Clinical guideline. 2021. (In Russ.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schem/a/669_1?ysclid=lxbtzm71uz847402434 (accessed: 13.06.2024).

16. Brines M. L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10526–10531.

17. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *IMAJ*. 2006;8:703–706.

18. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest*. 2003;112(7):999–1007.

19. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbeoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(10):1242–1251.

20. Association of Nephrologists. Chronic kidney disease. Clinical practice guidelines. 2021. (In Russ.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2?ysclid=lxbuu80q93498870304. (accessed: 13.06.2024).

21. Mironova O.Yu., Panferov A.S. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2022;94(12):1349–1354. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.12.201984.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

В.Ю. Павлова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия; ✉ vera.4447.kem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3099-5179>,

Е.В. Казаковцева – студентка, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия, elizavetakazakovtseva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.2023; одобрена после рецензирования 05.06.2024; принята к публикации 10.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.Y. Pavlova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia; ✉ vera.4447.kem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3099-5179>

E.V. Kazakovtseva – student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, elizavetakazakovtseva@yandex.ru

The article was submitted 03.12.2023; approved after reviewing 05.06.2024; accepted for publication 10.06.2024.