

Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях

О.А. Рукавицын

РЕФЕРАТ

Anemia of chronic diseases: actual aspects of diagnosis and treatment

O.A. Rukavitsyn

SUMMARY

The review contains data about etiology, pathogenesis, classifications diagnosis and treatment of anemia. Special attention is given to anemia of chronic diseases. The treatment of patients with anemia of chronic diseases by erythropoiesis-stimulating agents is analyzed.

Keywords: anemia of chronic diseases, erythropoiesis-stimulating agents, erythropoietin.

N.N. Burdenko Chief Military Hospital, Moscow

Контакты: ngc@list.ru

Принято в печать: 7 ноября 2012 г.

В обзоре приведены данные, касающиеся этиологии, патогенеза, классификаций, диагностики и лечения анемий. Особое внимание уделено анемии при хронических заболеваниях. Показана роль эритропоэзстимулирующих агентов в лечении пациентов с анемией на фоне хронического заболевания.

Ключевые слова:

анемия при хронических заболеваниях, эритропоэтин, эритропоэзстимулирующие агенты.

Анемия — это уменьшение содержания гемоглобина, чаще всего проявляющееся снижением его концентрации в единице объема крови. Обычно это сопровождается уменьшением количества эритроцитов и уровня гематокрита.

Критериями ВОЗ для диагностики анемии считаются:

- у мужчин — число эритроцитов менее $4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин менее 130 г/л, гематокрит менее 39 %;
- у женщин — число эритроцитов менее $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36 %;
- у беременных женщин — гемоглобин менее 110 г/л, гематокрит менее 33 %.

Часто анемия является лишь симптомом какого-либо заболевания. От эффективного лечения анемии зависит нормализация состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении других заболеваний. Анемия существенно ухудшает течение патологических процессов, с которыми сочетается [1, 2].

КЛАССИФИКАЦИИ

Общепризнанной единой классификации анемий в настоящее время не существует.

Принято деление анемий по среднему объему эритроцита (MCV) на:

- микроцитарные (< 80 фл);
- нормоцитарные (80–95 фл);
- макроцитарные (> 95 фл).

Обычно с этой классификацией совпадает разделение анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные, поскольку от среднего объема эритроцита зависит средняя концентрация гемоглобина в нем (MCH). Диагноз гипохромной анемии обычно устанавливается при MCH < 26 пг, а гиперхромной — при MCH > 32 пг.

По патофизиологическому признаку анемии делятся на связанные с:

- недостаточной продукцией эритроцитов и/или гемоглобина;
- повышенным разрушением эритроцитов.

По степени тяжести различают анемии:

- тяжелые (гемоглобин менее 70 г/л);
- средней тяжести (гемоглобин 70–100 г/л);
- легкие (гемоглобин более 100 г/л).

Существует большое количество других классификаций анемий, но с практической точки зрения они имеют меньшее значение. Для принятия правильного решения в различных

клинических ситуациях обычно достаточно приведенных выше классификаций. Однако, для того чтобы использовать не три, а одну классификацию и максимально быстро принять клиническое решение, рекомендуется разделить анемии на три группы:

1) «дефицитные» анемии, связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина B_{12} (иногда — фолиевой кислоты);

2) анемии при хронических заболеваниях (АХЗ; сопровождают длительно протекающие солидные опухоли, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания);

3) «гематологические» анемии (включая анемии у больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, а также гемолитические).

Такое деление помогает правильно выбрать тактику и место лечения пациента. Больные 1-й и 3-й групп обычно являются пациентами врача-гематолога, 2-й — специалиста, лечащего основное заболевание.

Анемия 1-й группы (железодефицитная) — микроцитарная, гипохромная, а B_{12} - и/или фолиево-дефицитная — макроцитарная, гиперхромная. Анемии 2-й и 3-й групп (АХЗ и «гематологические») обычно нормоцитарные, нормохромные [3].

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ АНЕМИЙ

К общим жалобам, связанным с анемией, относится слабость. Обычно наблюдается бледность кожных покровов. Желтушность кожных покровов и темный цвет мочи могут указывать на гемолитический характер анемии или просто на факт разрушения эритроцитов [4]. Обнаруженные при пальпации увеличенные лимфоузлы, а также печень и селезенка у пациента с анемией могут указывать на заболевание системы крови или на опухолевый процесс. При аускультации сердца может быть выявлен связанный с анемией систолический шум [5].

Лечение пациентов 1-й группы обычно ограничивается назначением препаратов железа, витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты, а также устранением источника кровотечения. Анемия у больных 2-й группы может быть устранена или компенсирована препаратами эритропоэтина (ЭПО). Лечение пациентов 3-й группы комплексное и включает в себя цитостатические препараты, средства иммунотерапии, а также поддерживающее лечение. АХЗ представляют сложности для терапии и часто требуют привлечения нескольких специалистов.

Самая частая анемия — железодефицитная (ЖДА). Женщины страдают значительно чаще мужчин. ЖДА обнаруживается у 7–11 % женщин детородного возраста. Организм теряет больше железа, чем получает из пищи, или же поступление железа не удовлетворяет потребность организма в нем. Снижается содержание железа в сыворотке и депо, нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов. Развиваются гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Для этих пациентов характерны жалобы, связанные с сидеропенией: сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей. Поскольку образование гемоглобина нарушено в большей степени, чем эритроцитов, снижается насыщение последних гемоглобином, что проявляется гипохромией, т. е. понижением МСН [6].

B_{12} - и/или фолиево-дефицитная анемия также встречается часто. Дефицит витамина B_{12} и/или фо-

лиево́й кислоты приводит к нарушению образования ДНК и РНК, что вызывает торможение деления клеток. Вместо нормальных эритрокариоцитов в костном мозге появляются мегалобласты — своеобразные большие клетки красного ряда, возможно появление гигантских форм клеток всех трех ростков кроветворения. Для эритроидных клеток при этой форме анемии характерна задержка созревания ядер по сравнению со степенью гемоглобинизации цитоплазмы, укорочение времени жизни клеток. Дефицит фолиевой кислоты встречается значительно реже, чем дефицит витамина B_{12} . При этих формах анемии эритроциты гиперхромные (МСН повышено), характерна гиперсегментация ядер нейтрофилов. Во всех случаях подозрения на B_{12} -дефицитную анемию желательнее, но не обязательно, до начала лечения цианкобаламином (витамин B_{12}) исследовать пунктат костного мозга.

Об АХЗ (2-я группа) можно думать при наличии у пациента длительно текущего инфекционно-воспалительного, опухолевого или аутоиммунного процесса. Патогенез этой анемии сложен, его основные составляющие — нарушение синтеза ЭПО и чувствительности к нему клеток-предшественниц эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухолей, интерлейкины), нарушения метаболизма железа.

Анемия, связанная с заболеваниями системы крови, возникает вследствие угнетающего действия патологического клона в костном мозге на нормальный эритропоэз (у больных лейкозами и лимфомами) либо из-за повышенного разрушения эритроцитов (у пациентов с гемолитическими анемиями) [7].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С «ДЕФИЦИТНЫМИ» АНЕМИЯМИ

Лечение ЖДА проводится препаратами железа. Существует ряд современных эффективных лекарственных средств для приема внутрь. Это сорбифер, мальтофер, актиферрин и др. Для парентерального введения (обычно внутривенно) применяют венофер, космофер, вифор и др. Почти всегда анемию можно вылечить, не прибегая к инъекциям. Показаниями для парентерального введения железа служат:

- 1) глубокая анемия, тяжелое состояние больного;
- 2) уровень сывороточного железа менее 3–4 мкмоль/л;
- 3) заболевания ЖКТ (язвенная болезнь или эрозивный гастрит в фазе обострения, выраженный энтерит);
- 4) состояние после резекции тонкой кишки или гастрэктомии;
- 5) непереносимость препаратов железа для приема внутрь.

Переливания эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов нежелательны, применяются только по жизненным показаниям. Курс лечения проводится до нормализации уровня гемоглобина и числа эритроцитов. После этой нормализации целесообразна поддерживающая терапия в дозе $1/3$ от лечебной. Коррекция диеты не может рассматриваться в качестве лечебного мероприятия.

У всех больных ЖДА необходимо активно выявлять источники скрытой кровопотери.

B_{12} -дефицитная анемия. Курс лечения витамином B_{12} проводится до нормализации показателей красной крови. В начале курса суточная доза витамина B_{12} состав-

ляет 500–1000 мкг в зависимости от тяжести анемии. Степень ретикулоцитоза на 5–7-й день терапии служит одним из критериев оценки результатов лечения. После повышения уровня гемоглобина суточную дозу препарата снижают до 200–500 мкг. Обязательна поддерживающая терапия: после завершения курса лечения в течение 2 мес. больной должен получать 200–500 мкг витамина В₁₂ еженедельно, а в дальнейшем — ежемесячно. Применение витамина В₁₂ приводит к быстрой и стойкой ремиссии. Если этого не происходит, диагноз ошибочен. Диагноз фолиеводефицитной анемии может быть поставлен пациентам с гиперхромной макроцитарной анемией при отсутствии эффекта на лечение витамином В₁₂ и данных за другое (2-я или 3-я группа) происхождение анемии. Фолиевая кислота назначается в дозе 10 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки.

Лечение анемий у пациентов 1-й группы может осуществляться врачом общей практики. Показания для консультации гематологом пациентов с «дефицитной» анемией:

- гемолитическая анемия или анемия, в патогенезе которой вероятен гемолитический компонент (высокий уровень непрямого билирубина, ретикулоцитоз);
- гипохромная анемия, сочетающаяся с высоким уровнем сывороточного железа;
- нормо- или гиперхромная анемия при нормальном количестве лейкоцитов, тромбоцитов, нормальной лейкоцитарной формуле и отсутствии характерных морфологических признаков дефицита витамина В₁₂;
- анемия, сопровождающаяся лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также с лейкоцитозом и тромбоцитозом;
- анемия, протекающая со спленомегалией или гепатоспленомегалией;
- анемия, сочетающаяся с изменениями в лейкоцитарной формуле, которые не могут быть объяснены какой-либо патологией, имеющейся у больного;
- анемия, резистентная к терапии препаратами железа и витамином В₁₂ у больных 1-й группы и к препаратам ЭПО у пациентов 2-й группы.

Лечение анемий у пациентов 3-й группы осуществляется врачом-гематологом и подробно рассматривается в специальных руководствах. Основой этого лечения служат трансфузии препаратов крови и комплексная терапия основного заболевания [2].

АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

АХЗ — сложный в патогенетическом отношении компонент ответа организма на длительно протекающий опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс. В его основе лежит нарушенная пролиферация эритроидных предшественников. Анемия является следствием искаженного обмена железа, сниженного ответа на ЭПО и значительной активности про- и противовоспалительных цитокинов [6].

Существует точка зрения, согласно которой длительный опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс неизбежно на определенном этапе приводит к анемии. АХЗ — самая частая анемия у госпитализируемых пациентов. Иногда, хотя и не вполне правильно, она называется «анемией воспаления». Суще-

ствуют разноречивые данные о частоте АХЗ. Так, известно, что у больных множественной миеломой анемия (имеющая общие черты как с АХЗ, так и «гематологической» анемией) встречается почти в 100 % случаев. Около 80 % пациентов страдают анемией при сочетании злокачественной опухоли различных гистологических типов и локализаций с пожилым возрастом и распространенным процессом [5]. К тому же в пожилом возрасте АХЗ может сочетаться с анемией другого происхождения (часто в качестве сопутствующих могут выступать анемии 1-й группы, т. е. связанные с дефицитом железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты и т. д., или комбинации перечисленных вариантов).

Более чем у 60 % пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и другие воспалительные заболевания кишечника) развивается анемия [9, 12]. У больных с ВИЧ-инфекцией частота анемии колеблется от 18 до 95 % и зависит от стадии заболевания [11]. Анемия у лиц с хронической почечной недостаточностью обладает чертами АХЗ, однако в ее основе лежит уменьшение продукции ЭПО и токсическое действие продуктов мочевой экскреции [10]. Анемия может проявляться в течение нескольких дней у больных с острыми инфекциями и сепсисом [8]. Является ли патофизиология этой анемии такой же, как АХЗ, не вполне понятно.

Основные моменты патогенеза АХЗ: обмен железа

Железо — важнейший компонент митохондриальной дыхательной цепи. Оно абсолютно необходимо для функционирования организма, т. к. играет центральную роль в связывании и транспорте кислорода. В то же время свободное железо образует опасные гидроксильные радикалы, приводящие к гибели клеток. Однако в свободном виде железо практически не встречается, связываясь на конкретных этапах циркуляции в организме с определенными белками. Основную роль в обмене железа выполняет ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор. Ферритин — крупный белок с массой 480 кДа, служащий для накопления и хранения запасов железа. В физиологических условиях (но далеко не всегда у больных АХЗ!) количество ферритина соотносится с количеством железа в организме (чем больше ферритина, тем больше железа). Трансферрин имеет молекулярную массу 80 кДа и служит для транспортировки железа в ткани, испытывающие в нем потребность. Он синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина). Трансферрин транспортирует как попавшее в организм с пищей, так и высвобождающееся из депо (макрофагов) железо. Однако железо из комплекса трансферрин–железо не может быть транспортировано прямо в клетку. Для этого нужен еще один белок — трансферриновый рецептор. Его молекула состоит из двух доменов общей массой 180 кДа. Каждый домен может связывать две молекулы трансферрина. После связывания комплекс трансферрин–трансферриновый рецептор погружается в клетку, где при низком рН из него высвобождается железо. Белки же (трансферрин и трансферриновый рецептор) не разрушаются, а входят в процесс рециркуляции. Еще одним важнейшим белком, регулирующим высвобождение железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы, является гепсидин (белок, вырабатываемый в печени). Его количество

негативно коррелирует с доступностью железа для клеток организма (чем больше экспрессия гепсидина, тем железо менее доступно) [6, 13].

Удержание железа макрофагами, характерное для АХЗ, ведет к ограничению его доступности эритроидным предшественникам и к железодефицитному эритропоэзу.

В эксперименте показано, что увеличение концентрации в крови интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухолей α (ФНО- α) приводит к снижению уровня сывороточного железа, ферритина и развитию анемии. С одной стороны, это может быть связано с избыточным потреблением железа клетками моноцитарно-макрофагальной системы; с другой — высвобождение железа из макрофагов ограничивается в отличие от его захвата. Иными словами, макрофагу гораздо проще связать железо, чем высвободить. Макрофаги имеют различные пути связывания железа. Важнейшие из них — эритрофагоцитоз, связывание железа через трансмембранный белок — бивалентный переносчик металлов; связывание железа через трансферриновый рецептор и гемоглобин/гемопектин — гаптоглобиновый комплекс с участием CD91 или CD164.

Про- и противовоспалительные цитокины различным образом нарушают захват железа эритроидными предшественниками. ФНО- α увеличивает эритрофагоцитоз через стимуляцию таргетных рецепторов макрофагов и повреждает эритроциты, в результате уменьшается длительность жизни эритроцитов. Интерферон- γ (ИФН- γ) и липополисахариды усиливают экспрессию рецептора транспортера двухвалентного металла (DMT-1) и увеличивают транспорт сывороточного железа в активированные макрофаги. В то же время ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 увеличивают трансферрин-опосредованный транспорт железа в активированные макрофаги. Вместе с тем ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 содействуют хранению железа в макрофагах путем стимуляции (транскрипционной и трансляционной) экспрессии ферритина. Описанные выше сложные и многочисленные механизмы обеспечивают поступление железа в макрофаги и его хранение [14].

Важно учитывать, что макрофаги, имеют только один механизм выделения железа — через трансмембранный белок ферропортин 1. Экспрессия мРНК ферропортина (способность к высвобождению железа макрофагами) снижается под воздействием липополисахаридов и ИФН- γ , что приводит к задержке железа в моноцитах и макрофагах.

При этом цитокины, вырабатываемые печенью (белки острой фазы воспаления), существенно влияют на обмен железа при воспалительных процессах [15]. Экспрессия гепсидина (белка, состоящего из 25 аминокислот) индуцируется ФНО- α , липополисахаридами и ИЛ-6. Сверхэкспрессия гепсидина приводит к гипоферремии. Поступающие в последние годы данные указывают на то, что гепсидин играет важнейшую роль в нарушении обмена железа у больных АХЗ: он уменьшает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение его макрофагами. Показано, что существует обратная связь между экспрессией ферропортина на моноцитах и уровнем циркулирующего прогепсидина [16–19].

Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза

Это следующий (за нарушениями обмена железа) важнейший фактор развития АХЗ. Он может быть связан

с проапоптотическими эффектами ИФН- γ , ИФН- α , ФНО- α и ИЛ-1 в отношении клеток-предшественниц эритропоэза — эритроидных бурстобразующих и колониобразующих единиц. Кроме того, эти же цитокины снижают экспрессию рецептора ЭПО, а также нарушают синтез ЭПО, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне ограниченной доступности железа для эритропоэза, приводят к ингибированию пролиферации эритроидных предшественников.

Белки острой фазы воспаления могут эффективно связывать трансферрин и ингибировать опосредованный трансферрином захват железа эритроидными предшественниками. Таким образом блокируется их пролиферация и дифференцировка. Антипролиферативный эффект в отношении эритропоэза описан и для ферритина. Механизм эффекта не вполне ясен, но может быть связан с доступностью железа эритроидным предшественникам. Кроме того, у больных АХЗ может развиваться дефицит V_{12} и фолиевой кислоты, что приводит к нарушению пролиферации эритроидных предшественников. И наконец, у онкологических больных лучевое и химиотерапевтическое воздействия могут усиливать анемию посредством прямого токсического действия на костный мозг [6].

Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина

Это третий фактор развития АХЗ. Как правило, уровень эндогенного ЭПО неадекватен степени анемии у больных АХЗ. К тому же биологический ответ на гипоксию у больных АХЗ нарушен. Это лишь косвенно связано с изменениями в обмене железа. Главная причина — действие цитокинов на образование ЭПО и его активность. ИЛ-1 и ФНО- α индуцируют образование токсичных радикалов, которые повреждают клетки, продуцирующие ЭПО, тем самым ингибируя его продукцию. Этот механизм, приводящий к уменьшению синтеза ЭПО, обнаружен и на экспериментальных моделях. Ответ эритроидных предшественников на ЭПО коррелирует с количеством циркулирующих цитокинов. Так, в присутствии высоких концентраций ИФН- γ и ФНО- α требуется повышенное количество ЭПО для образования эритроидных колоний [6, 20].

После связывания с рецептором ЭПО активирует гены семейств сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции. Эти процессы повреждаются и регулируются воспалительными цитокинами по принципу отрицательной обратной связи [6].

Диагностика

Обычно АХЗ — умеренная нормохромная и нормоцитарная анемия, выраженность которой невелика. Уровень гемоглобина редко снижается до менее 70 г/л.

Основа диагностики — наличие у пациента длительно текущего хронического заболевания. Обычно его природа опухолевая, инфекционно-воспалительная или аутоиммунная. Если «фоновое» заболевание отсутствует, диагноз АХЗ маловероятен. Поскольку сам термин «АХЗ» касается большой группы заболеваний, зачастую патогенетически различных, он не всем специалистам представляется удачным [21]. Однако лучшего названия для обозначения этих анемий к настоящему времени предложить не удалось.

По мнению ряда авторов, можно разделить АХЗ и анемию при злокачественных новообразованиях. В ре-

зультате такого разделения анемия у лиц со злокачественными новообразованиями рассматривается как отдельная группа. На наш взгляд, в таком разделении нет необходимости с учетом общих патогенетических механизмов и общих подходов к лечению пациентов с АХЗ и анемией при злокачественных новообразованиях. По-видимому, последнюю целесообразно считать частным случаем АХЗ.

Достаточно часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ с ЖДА. Диагноз основан на отличиях в гомеостазе железа. Диагностика АХЗ требует оценки состояния обмена железа. Как правило, адекватно оценить запасы железа в организме можно, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина. У больных ЖДА уровень ферритина обычно крайне низкий, в то же время он может быть нормальным или даже повышенным у больных АХЗ. Причиной этого служат два обстоятельства: 1) повышенный уровень ферритина отражает запасы железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы; 2) повышенная экспрессия ферритина может быть индуцирована воспалением, поскольку он относится к провоспалительным цитокинам. Иными словами, уровень ферритина не отражает запасы железа у пациентов с воспалительными процессами так, как это происходит у лиц без воспаления. Что касается опухолевых и аутоиммунных заболеваний, то обычно здесь также присутствует воспалительный компонент.

Уровень ферритина также повышается у лиц с гипертиреозом, заболеваниями печени, алкогольной болезнью и после назначения некоторых лекарственных средств. Концентрация сывороточного железа и насыщение трансферрина могут быть снижены как при ЖДА, так и при АХЗ и не играют большой роли в дифференциальной диагностике между ними.

Напротив, концентрация трансферрина, нормальная или низкая у больных АХЗ, бывает значительно повышена у больных ЖДА. Повышен и уровень растворимого рецептора трансферрина (усеченного фрагмента мембранного рецептора), когда доступность железа для гемопоэза снижена, т. е. у больных ЖДА. И наоборот, уровень растворимого рецептора трансферрина у больных АХЗ близок к нормальным значениям [6].

Когда диагноз АХЗ установлен или предполагается с высокой степенью вероятности, ключевым вопросом служит определение типа дефицита железа: является ли он абсолютным (истинным) или функциональным. Принципиальная разница между ними состоит в том, что при абсолютном дефиците железа его назначение приводит к быстрому потреблению эритроидными клетками-предшественницами и активации эритропоэза, компенсируя тем самым анемию. В то же время у пациентов с функциональным дефицитом железа такое назначение будет бесполезным, несмотря на то что имеются признаки нехватки железа.

В этом случае важную роль играет тщательный сбор анамнеза. АХЗ с абсолютным дефицитом железа обнаруживается у больных с потерей крови из-за гастроинтестинальных и урологических опухолей, маточных кровотечений, воспалительных заболеваний кишечника и гастроинтестинальных инфекций. Признаки кровопотери могут быть заподозрены уже при подробном расспросе больного или его родственников. Назначенное с целью верификации хронической кровопотери обследование может помочь в этом.

Лабораторными признаками АХЗ с абсолютным дефицитом железа служат (в порядке значимости):

- высокий уровень растворимого рецептора трансферрина;
- сниженное насыщение трансферрина;
- увеличение количества трансферрина;
- уменьшение количества железа и ферритина сыворотки.

Определение соотношения уровня рецептора трансферрина к логарифму уровня ферритина может помочь установить потребность в железе для эритропоэза. Соотношение менее 1 наблюдается при АХЗ с функциональным дефицитом железа, в то же время соотношение более 3 указывает на абсолютный дефицит железа.

Исследование количества гипохромных эритроцитов и, что еще более важно, гипохромных ретикулоцитов может быть полезно для определения доступности железа клеткам эритропоэза. Повышенное их количество свидетельствует о недостатке железа, а значит, эритропоэз работает в условиях его дефицита. На это может указывать также снижение МСН и МСV. Важный признак истинного дефицита железа — уменьшение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках-предшественницах костного мозга при специальной окраске (по Перлсу). При обычной же окраске часто наблюдается неровность контуров клеток-предшественниц эритропоэза, что может быть связано с дефектами цитоплазматической мембраны.

Весьма вероятно, что в недалеком будущем в установлении диагноза АХЗ с истинным дефицитом железа важную роль будет играть уровень гепсидина. При высоком уровне можно будет предполагать, что имеется нехватка железа и эритропоэз работает в условиях его дефицита. В том же ключе интенсивно изучается роль другого белка, который, возможно, также активно участвует в эритропоэзе, — гомеювелина. Установление диагноза может быть затруднено сопутствующими кровотечениями, почечной недостаточностью и эффектами медикаментов [6, 22].

Лечение

Наличие анемии приводит к уменьшению оксигенации органов и тканей, снижению физической активности, слабости и ухудшению качества жизни. Следует учитывать, что у больных с АХЗ часто встречается комплексная патология — нарушения функции почек, сердца, печени и т. д. В подобных ситуациях можно говорить о взаимном отягощении имеющихся расстройств, каждое из которых вряд ли может быть излечено в отдельности. Только компенсация анемии положительно влияет на функционирование различных органов и систем. У ряда больных АХЗ уровень гемоглобина ниже 80 г/л ассоциируется с большей (в 2 раза) вероятностью смерти, чем уровень гемоглобина 100—110 г/л. Нормализация уровня гемоглобина (компенсация анемического синдрома) приводит к улучшению качества жизни больных и уменьшению риска смерти. У пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, получающих полихимиотерапию, значительно улучшается качество жизни, если проводится лечение анемии. Заметное улучшение состояния больного отмечается при гемоглобине около 110 г/л [23]. Когда это возможно при АХЗ, основой терапевтического подхода является лечение основного заболевания. Когда это не-

возможно, необходимо компенсировать анемию иначе, в частности, можно выделить три основных направления:

- переливание компонентов крови;
- назначение препаратов железа;
- применение стимуляторов эритропоэза.

Переливание компонентов крови

Это широко распространенное инфузионное вмешательство, дающее быстрый эффект. Переливания эритроцитарной массы или отмывтых эритроцитов абсолютно показаны пациентам с угрожающей жизни анемией (гемоглобин менее 65 г/л). Трансфузии эритроцитов могут применяться у больных АХЗ с выраженной анемией (гемоглобин менее 80 г/л) или при АХЗ, осложненной кровотечением.

Принято считать, что переливания компонентов крови могут приводить к иммунным осложнениям, а также нельзя гарантировать абсолютную защиту реципиента от возможного заражения гемотрансмиссивными инфекциями.

Возможность осложнений со стороны иммунной системы основана на том, что кроме системы антигенов АВ0 существуют и другие (менее значимые). Совмещение же гемоконцентрации с образцом реципиента подвержено влиянию разнообразных физических факторов (температура, влажность и т. д.). Это влияние крайне сложно нивелировать в полной мере. Диапазон возможных нежелательных иммунных реакций при применении гемоконцентрации весьма широк — от легкой крапивницы (быстро исчезающая сыпь) до анафилактического шока, иногда с летальным исходом. Переливания эритроцитов также могут повреждать иммунный статус пациента прямо или через выброс железа в микроциркуляторное русло. Это, в свою очередь, может увеличивать риск инфекционных осложнений. Кроме того, у пациента, регулярно получающего трансфузии, закономерно снижается уровень гемоглобина вслед за быстрым его повышением. Существует точка зрения, согласно которой быстрое изменение уровня оксигенации клеток (если речь идет о злокачественной опухоли) может приводить к прогрессии опухоли у лиц со злокачественными новообразованиями. Следует отметить, что эти явления отсутствуют у пациентов, получающих эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА) — рекомбинантные человеческие ЭПО — с целью коррекции анемии.

Полностью исключить возможность переноса инфекционного агента также сложно. Конечно, в первую очередь речь идет о вирусе иммунодефицита человека. Тест-системы, применяющиеся при скрининговом обследовании доноров, постоянно совершенствуются, и вероятность необнаружения существующего вируса минимальна, но полностью не исключена. Следует учитывать значительную распространенность такой традиционной инфекции, как сифилис. Кроме того, технические ошибки (объективные и субъективные) при выполнении анализов на наличие инфекций также возможны.

Однако существует точка зрения, что гемотрансфузии полезны, поскольку имеет место их иммуномодулирующий эффект. Так, например, известно, что переливание компонентов крови увеличивает выживаемость больных АХЗ, осложненной инфарктом миокарда.

Бесспорно, частые трансфузии препаратов красной крови служат значимым фактором плохого прогноза в

хирургической онкологии (J. Chan, 2010; P. Kuenertz, 2011). Это привело к возникновению в хирургии понятия «управление кровью пациента» (patient blood management), которое состоит из трех частей и включает в себя коррекцию предоперационной анемии, уменьшение внутриоперационной кровопотери и коррекцию анемии в послеоперационный период. В первой и третьей частях вполне уместно применение ЭСА.

Естественным кажется предположение, что более упорная анемия отражает выраженность основного заболевания. Так, больные, получающие большое количество гемоконцентрации, имеют худший прогноз сами по себе, и трансфузии компонентов крови могут не вносить особого вклада в отрицательный клинический исход. Основываясь на доступных данных, крайне сложно определить влияние трансфузий на результат лечения у больных АХЗ, а также на течение основного заболевания.

Назначение препаратов железа

Лечение только препаратами железа в отсутствие железодефицита у больных АХЗ нежелательно. Однако такие ситуации далеко не редки. Препараты железа для приема внутрь плохо всасываются из-за ухудшения функционирования двенадцатиперстной кишки, что часто встречается у больных АХЗ. Это особенно резко выражено у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника.

Более того, терапия препаратами железа может быть вредной. Теоретически верно, что железо необходимо для жизнедеятельности пролиферирующих микроорганизмов. Так, можно предположить, что перенос железа от пролиферирующих микроорганизмов и опухолевых клеток в элементы макрофагальной системы может быть потенциально эффективной стратегией ингибирования роста микроорганизмов и опухоли. Также известно, что железо ингибирует активность ИФН- γ — цитокина, играющего существенную роль в клеточно-опосредованных иммунных эффекторных механизмах. Значение ИФН- γ в борьбе против клеток опухоли и микроорганизмов весьма важно. Перегруженные железом макрофаги не фагоцитируют микроорганизмы, т. к. для этого необходима их стимуляция сложным путем, в котором важную роль играет ИФН- γ .

Избыточное количество железа приводит к образованию высокотоксичных гидроксидрадикалов через каталитическое действие металла. Это может вызывать повреждение тканей, эпидермальную дисфункцию и повышать риск острых сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные, что железосодержащие свободные радикалы могут стимулировать развитие злокачественных опухолей. Повышенная доступность железа сочетается с увеличением риска возникновения новых злокачественных опухолей и сахарного диабета.

Поскольку терапия препаратами железа негативно действует на иммунную систему, она потенциально увеличивает риск инфекционных осложнений и сепсиса у больных АХЗ. Известно, что избыточное количество железа приводит к нарушению функции нейтрофилов. Однако именно из-за иммуносупрессивного действия терапия препаратами железа может быть показана больным АХЗ с аутоиммунным компонентом. Путем ингибирования образования ФНО- α железо может уменьшать активность болезни при ревматоидном артрите и

в терминальной стадии некоторых болезней почек. При этом железо абсолютно необходимо для основных процессов клеточного метаболизма и обязательно должно включаться в терапию АХЗ с признаками абсолютного дефицита железа. Внутривенно железо должно назначаться больным, у которых отсутствует ответ на ЭСА и при подозрении на дефицит железа. Характерно, что железо быстрее потребляется клетками эритрона, чем микроорганизмами при хронических воспалительных заболеваниях. Уровень гемоглобина может повышаться без увеличения количества инфекционных осложнений [6, 13, 22, 23].

«Искусственный» железодефицит может развиться при применении ЭСА. Усиленный эритропоэз увеличивает и потребность в железе. Есть сведения, что парентеральная терапия железом эффективнее, чем пероральная, у пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию. Возможно, это верно и для многих больных АХЗ.

Терапия препаратами железа обычно не рекомендуется больным АХЗ с высоким уровнем ферритина, поскольку это связано с неблагоприятным исходом. Важно то, что отсроченные эффекты применения железа, даже у больных с признаками железодефицита, неизвестны. Неизвестно, как эта терапия влияет на основное хроническое, опухолевое, аутоиммунное или инфекционное заболевание в долговременной перспективе.

Рекомбинантные человеческие эритропоэтины — эритропоэзстимулирующие агенты

ЭСА были впервые синтезированы генно-инженерным способом в 80-е годы прошлого века. С химической точки зрения ЭСА представляет собой гликопротеид, состоящий из белковой и углеводной части, общей массой 30 кДа. Белковая часть является полипептидом, состоящим из 165 аминокислотных остатков. Он полностью идентичен нативному ЭПО. Углеводная часть молекулы может быть различной, что предполагает неодинаковое взаимодействие с рецептором и, как следствие, разную биологическую активность молекулы. ЭСА- α по сравнению с другими ЭСА обладает меньшей степенью гликозилирования, сходной с нативным гормоном, что определяет более высокое сродство к рецепторам ЭПО и короткий период полувыведения. Традиционный продукт рекомбинантных ЭСА — культура яичников китайского хомячка.

Необходимость коррекции анемии у больных АХЗ не вызывает сомнения. Во-первых, повышение уровня гемоглобина связано с качеством жизни пациентов, а во-вторых — улучшает течение основного заболевания. Многочисленными исследованиями подтверждено, что риск летального исхода у больных АХЗ возрастает параллельно с утяжелением анемии. Для пациентов со злокачественными новообразованиями также верно положение, что анемия, ухудшая оксигенацию опухоли, вызывает образование новых сосудов в ней (неоангиогенез). Это, в свою очередь, считается важнейшим фактором опухолевого роста. Показанием к терапии ЭПО у пациента с АХЗ следует считать уровень гемоглобина менее 100 г/л, и почти всегда требуется лечение ЭПО, если уровень гемоглобина ниже 80 г/л. ЭСА вводят в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю или 30 000–40 000 МЕ 1 раз в неделю. Это обычно соответствует дозе 100–200 МЕ/кг на

введение. Дарбэпоэтин- α вводится в дозе 150 мкг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз в 3 нед. Скорость ответной реакции на терапию ЭСА у больных АХЗ широко варьирует, однако имеется четкий дозозависимый эффект. Более подходящим считается подкожное введение ЭСА, т. к. имеет предпочтительную фармакокинетику. Продолжительность лечения имеет особое значение. Не стоит ожидать значимого клинического эффекта раньше, чем через 4 нед. от начала лечения, обычно он наступает через 6 нед. Это обусловлено тем, что восстановление эритроидного ростка костного мозга в ответ на ЭСА происходит постепенно и достигает максимальной активности только после нескольких недель.

Особое значение имеет целевой уровень гемоглобина. Существуют руководства (стандарты) авторитетных международных организаций (ASCO, ESMO, ASH, EORTC), рекомендуемые тот или иной целевой уровень гемоглобина (обычно это 110 или 120 г/л). Однако большинство экспертов (например, в последнем пересмотре критериев ASCO) считают целевым уровень 110 г/л. Он является оптимальным, т. к. позволяет избежать неконтролируемого роста уровня гемоглобина, продолжающегося после отмены препарата. У больных АХЗ избыточный уровень гемоглобина сочетается со значительным увеличением тромбозов и эмболий. Особенно часто это наблюдается у пациентов со злокачественными новообразованиями. В этой связи имеет смысл подчеркнуть разницу между традиционными ЭСА (например, ЭПО- α — Эпрекс) и дарбэпоэтином- α . Структура молекулы последнего обеспечивает длительное воздействие на рецепторы эритроидных предшественников. Это делает возможным более редкое введение препарата, но и не позволяет с необходимой точностью прогнозировать темпы прироста гемоглобина, который может быть чрезмерным и неуправляемым. Кроме того, избыточная стимуляция эритроидных предшественников иногда приводит к резко выраженной оссалгии. В частности, мы наблюдали 3 пациентов, у которых после первой инъекции дарбэпоэтина- α в течение 3–5 дней возникла резко выраженная боль в костях, потребовавшая отмены препарата [24].

Уровень эндогенного ЭПО у больных АХЗ обычно понижен [6, 25]. При этом имеется в виду расчетный уровень, соответствующий глубине анемии, определенный в группе больных ЖДА. Соотношение существующего уровня эндогенного ЭПО к ожидаемому известно как индекс О/Р (ожидаемый/расчетный; норма — 1). Больные АХЗ с высоким уровнем ЭПО (> 200 ед./л) и индексом О/Р (> 0,9) теоретически имеют низкую вероятность ответа на ЭСА. Это верно для пациентов с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, ферритина и абсолютным дефицитом железа. **Однако определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА вовсе не обязательно.** Это связано с тем, что предсказать наступление клинико-гематологического эффекта на основании уровня эндогенного ЭПО далеко не всегда возможно. Действительно, низкий его уровень говорит о большей вероятности ответа на лечение. Однако нередко хороший ответ на применение ЭСА (в т. ч. полный гематологический ответ) может быть получен и у пациентов с высоким уровнем эндогенного ЭПО. Вероятно, это связано со способностью ЭСА преодолевать отрицательное действие провоспалительных цитокинов на эритропоэз. Ниже приводятся критерии оценки ответной реакции при

терапии ЭСА. Характерно, что уменьшение потребности в гемотрансфузиях трактуется как положительный ответ на применение препарата.

Полная ответная реакция:

- нормализация уровня гематокрита.

Значительная (неполная) ответная реакция (необходимо наличие всех критериев):

- отсутствие необходимости в трансфузиях;
- повышение гематокрита на 6 % и более;
- достигнутый гематокрит 30 % и более.

Незначительная ответная реакция (достаточно присутствие любого из критериев):

- уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50 %;
- повышение гематокрита на 6 % и более, но гематокрит менее 30 %;
- достигнутый гематокрит 30 % и более, но повышение гематокрита менее 6 %.

Отсутствие необходимости в определении уровня эндогенного ЭПО перед назначением ЭСА верно для любой АХЗ. Исключение составляет «гематологическая» анемия у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС). У этой категории пациентов применение ЭСА целесообразно только при условии низкого (вернее, незапретельно высокого) уровня эндогенного ЭПО (< 500 ед./мл). Целесообразно назначать лечение как можно раньше (предпочтительно в первые 6 мес. после установления диагноза). Также необходимо учитывать возможное наличие дефицита железа и витаминов (В₁₂, фолиевой кислоты) в группе больных МДС пожилого возраста. В этой группе часто наблюдаются сопутствующие заболевания. У групп пациентов с МДС низкого риска, таких как рефрактерная анемия и рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, применение ЭСА может быть эффективно в половине клинических случаев [26–29]. Это, однако, вовсе не говорит о том, что попытка применения ЭСА у значительной части пациентов не оправдана. Поскольку анемия у пациентов с МДС часто бывает единственным проявлением болезни, удачное применение ЭСА может на каком-то этапе решить все проблемы, связанные с этим заболеванием. Как правило, к таким проблемам относятся одышка и слабость. Убедительных данных о том, что применение ЭСА может ускорить трансформацию заболевания в острый лейкоз, в настоящее время нет.

Хорошо известен положительный эффект ЭСА для коррекции анемии. Действие же на основное заболевание и влияние на другие биологические процессы, кроме эритропоэза, известно хуже. ЭСА проявляют иммуномодулирующий эффект путем влияния на целый ряд цитокинов. Так, у больных с терминальной почечной недостаточностью долговременное лечение ЭСА снижает уровень ФНО- α . При этом у больных, хорошо ответивших на ЭСА, уровень ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- γ и ФНО- α снижен в сравнении с пациентами с плохим ответом на лечение. Эти эффекты ЭСА могут быть полезны, например, при ревматоидном артрите. Показано, что комбинированное лечение ЭСА и препаратами железа не только повышает гемоглобин, но и уменьшает активность основного заболевания.

Назначение препаратов железа совместно с ЭСА вызывает традиционные вопросы. Понятно, что оно необходимо при наличии признаков дефицита железа.

Однако, по современным представлениям, это должны быть препараты железа для внутривенного введения. Так, по данным Аарго (2008), назначение препаратов железа внутрь не увеличивает эффективность ЭСА. В то же время внутривенное их применение увеличивает частоту и скорость наступления ответа, улучшает качество жизни и позволяет снизить дозы ЭСА, необходимые для достижения целевого уровня гемоглобина (D. Henry, 2007).

Известно, что рецепторы эритропоэтина (ЭПО-Р) найдены на некоторых опухолевых клетках (при раке шейки матки, молочной железы), однако их биологическая роль не до конца ясна. Не вполне понятно, функционируют ли они, а если да, то как? Также неизвестно, могут ли ЭСА эффективно взаимодействовать с этими рецепторами. Так, по данным Osterborg (2007), стимуляция клеточных линий отдельных опухолей *in vitro* большими дозами ЭСА не приводила к видимым изменениям в функционировании опухолевых клеток. Возможно, у больных раком молочной железы ЭПО-Р и эндогенный ЭПО выполняют функцию регуляторов клеточной гипоксии. У этих больных высокая экспрессия ЭПО-Р сочеталась с неоангиогенезом, опухолевой интоксикацией и инфильтративным ростом опухоли.

В последнее время внимание врачей и ученых, занимающихся проблемой применения ЭСА, привлекли результаты метаанализа большого числа клинических исследований, в которых, в частности, была предпринята попытка выявить связь между вероятностью летального исхода и фактом применения ЭСА [30, 31]. Эти результаты суммированы в 2 больших исследованиях. Так, в одном из них проанализированы результаты 53 клинических исследований, в которых приняло участие 13 933 пациента. Оказалось, что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но эти отличия не были статистически значимыми. Второе исследование показало сходные результаты. Примечательно, что некоторые включенные в метаанализ исследования продемонстрировали ухудшение выживаемости в группе пациентов, получавших ЭСА, а другие — улучшение. Этих исследований примерно равное количество. Отдельные работы, опубликованные после того, как стали известны результаты метаанализа, не смогли подтвердить отрицательное влияние применения ЭСА на исход заболевания [32].

Метаанализ большого количества исследований используется все чаще, и его результаты обычно становятся предметом широкой дискуссии. Однако, несмотря на то что методы статистики непрерывно совершенствуются, продолжает вызывать сомнения подход, которым делается попытка обобщить результаты исследований у разных популяций больных. Кроме того, что популяции различны, сами исследования имеют неодинаковые цели и задачи и изначально используют разную методологию. Оценка результатов таких работ затруднительна. Это напоминает анекдотичную ситуацию измерения средней температуры всех пациентов в больнице. Вероятно, имеет смысл анализировать исследования со сходными группами пациентов, даже если эти группы существенно меньше.

Угрожающим жизни представляется риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, связанных с применением ЭСА. Как обычно, можно найти исследования, подтверждающие вероятность этого риска и отрицающие ее. Однако, скорее всего, такая взаимосвязь существует и важное значение имеет темп роста показа-

телей красной крови [33]. Для принятия решения о назначении ЭСА важны следующие факторы, указывающие на потенциальный риск тромботических осложнений: наличие тромбозов или эмболий в анамнезе, длительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикоидов [23]. При наличии даже одного из этих факторов применение ЭСА возможно лишь с осторожностью.

Обобщая сказанное, приведем перечень данных, которыми должен располагать врач перед назначением ЭСА. Необходимо иметь результаты общего клинического анализа крови (включая число ретикулоцитов) в совокупности с данными миелограммы. Требуется (если необходимо) оценить обмен железа, уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, выявить возможную кровопотерю и нарушение функции почек. Полезным будет проверить результаты пробы Кумбса (особенно у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями) и уровень эндогенного ЭПО у больных МДС, а также оценить риск тромбозов как указано выше. Следует подчеркнуть, что не всегда и не все перечисленные выше тесты бывают абсолютно необходимыми. Решение о назначении ЭСА принимает только лечащий врач.

Таким образом, ЭСА эффективны для коррекции анемии и улучшения качества жизни больных АХЗ. При этом целевой уровень гемоглобина не должен быть выше 110 г/л. Отсутствуют убедительные данные о том, что применение ЭСА может стимулировать основное заболевание у пациентов со злокачественными новообразованиями. В то же время возможно увеличение чувствительности клеток опухоли к химиолучевому воздействию вследствие терапии ЭСА. Определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА необязательно и имеет лишь вспомогательное значение. Важнейшим фактором остается дифференциальная диагностика функционального и абсолютного дефицита железа у больных АХЗ. Это ключевой момент для определения терапевтической тактики у каждого пациента.

ЭСА продолжают оставаться объектом интенсивных научных исследований. Наибольший интерес представляет использование модуляторов гепсидина, которые могут препятствовать задержке железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, ингибиторов гена транскрипционного фактора 2 (GATA 2), а также модификаторов ЭПО и/или его рецепторов.

Следует учитывать, что функция ЭПО не исчерпывается регуляцией эритропоэза. Например, он участвует в важных метаболических процессах, происходящих в кардиомиоцитах, клетках головного мозга. Клинически важно, что зачастую качество жизни у пациента с анемией, получающего ЭСА, может улучшаться и без повышения уровня гемоглобина. Это служит дополнительным доказательством пользы применения этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. М.: Бином, 1997: 560.
2. Воробьев А.И. (ред.) Руководство по гематологии. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005: 415.
3. Новик А.А., Богданов А.Н. Анемия (от А до Я). Руководство для врачей. СПб.: Издательский дом «Нева», 2004: 250.
4. Воробьев А.И. Патогенез острой кровопотери. Пробл. гематол. и перелив. крови 1999; 2: 5–6.
5. Дэнхэм М.Дж., Чанарин И. (ред.) Болезни крови пожилых. М.: Медицина, 1989: 480.
6. Павлов А.Д., Морцакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 299.
7. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. М., СПб.: Бином, Невский диалект, 2000: 451.
8. Cartwright G.E., Wintrobe M.M. The anemia of infection: a review. Ann. Intern. Med. 1952; 5: 165–226.
9. Maury C.P., Liljestrom M., Laiho K. et al. 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: 3068–70.
10. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16(Suppl. 7): 36–40.
11. Sullivan P.S., Hanson D.L., Chu S.Y. et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multi-state adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. Blood 1998; 91: 301–8.
12. Wilson A., Reyes E., Ofinan J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am. J. Med. 2004; 116(Suppl. 7A): 44S–9S.
13. Jurado R.L. Iron, Infections, and Anemia of Inflammation. Clin. Infect. Dis. 1997; 25: 888–95.
14. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003; 102: 783–8.
15. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 4596–601.
16. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J. Clin. Invest. 2004; 113(9): 1251–3.
17. Kulaksiz H., Stremmel W. The antimicrobial peptid hepcidin is an intrinsic renal hormone. Book of abstracts, First Congress of the International Bioiron Society, 2005: 55.
18. Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidin: a putative iron regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease [editorial]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 8160–2.
19. Weimstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. Blood 2002; 100: 3776–81.
20. Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C. et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. Blood 1994; 84: 1056–63.
21. Schilling R.F. Anemia of chronic disease: a misnomer [editorial]. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 572–3.
22. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1011–23.
23. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. ASH/ASCO clinical practice guideline update on the use epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood 2010; 8: 300541.
24. Дрозд М.В., Ермолин В.В. Рукавицын О.А. и др. Болевой синдром (оссалгии) на фоне применения стимуляторов эритропоэза: случайность или побочный эффект? Тезисы Всероссийской юбилейной конференции ГВКГ им. Бурденко. М., 2010: 207–8.
25. Cazzola M., Guarnone R., Cerani P. et al. Red cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoietin level. Blood 1998; 91: 2139–45.
26. Aul C., Bowen D.T., Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. Hematologica 1998; 23: 71–86.
27. Geary C.C., Marsh J.C.W., Gordon-Smith E.C. Hypoplastic myelodysplasia [MDS]. Br. J. Hematol. 1996; 94: 579–84.
28. Rarcharidou A., Raza A., Economopoulos T. Extensive apoptosis of bone marrow cells as evaluated by the in situ end-labelling [ISEL] technique may be the basis for ineffective haematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. Exp. J. Hematol. 1999; 62: 19–25.
29. Ross S.D., Allen I.E., Probst C.A. et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Oncologist 2007; 12: 1264–73.
30. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomized trials. Lancet 2009; 373: 1532–42.
31. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br. J. Cancer 2010; 102: 301–15.
32. Tsuboi M., Ezaki K., Tobinai K. et al. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: Results of multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Jpn. J. Clin. Oncol. 2009; 39: 163–8.
33. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2005: 748–57.