

## Огляди

УДК: 616.155.194-02:616-036.12

### АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, А.С. Смирнова*

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина*

Представленный анализ литературы посвящён проблеме развития анемии при различных хронических заболеваниях, которая занимает второе место среди всех анемий. Несмотря на простоту выявления анемического синдрома, при диагностике анемии хронического заболевания (АХЗ) нередко возникают сложности, поскольку она является не самостоятельной нозологической единицей, а проявлением другого заболевания. Рассмотрены патогенетические механизмы АХЗ: роль провоспалительных цитокинов, генетического и других факторов в развитии анемии хронического заболевания. Обсуждена также роль лекарственных препаратов, которые используют при данной патологии и улучшают качество жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анемия хронического заболевания

### АНЕМІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

*М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, Г.С. Смирнова*

*Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна*

Поданий аналіз літератури присвячений проблемі розвитку анемії при різних хронічних захворюваннях, яка посідає друге місце серед усіх анемії. Незважаючи на простоту виявлення анемічного синдрому, при діагностиці анемії хронічного захворювання (АХЗ) нерідко виникають складності, оскільки вона є не самостійною нозологічною одиницею, а проявом іншого захворювання. Розібрані патогенетичні ланки АХЗ: роль прозапальних цитокинів, генетичного та інших факторів у розвитку анемії хронічного захворювання. Обміркована також роль лікарських речовин, які застосовуються для лікування цієї патології та покращують якість життя.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** анемія хронічного захворювання

### ANEMIA OF CHRONIC DISEASE

*M.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, G.S. Smyrnova*

*M.Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine*

The represented analysis of literature is dedicated to the problem of anemia development at different chronic diseases, which occupies the second place among all anaemias. In spite of simplicity of anaemic syndrome detection, at diagnostics of anaemia of chronic disease (ACD) quite often there are complications, as it is not an independent nosologic unit, but display of other disease. We give consideration to pathogenesis, role of proinflammatory cytokines, genetic and other factors, which induced anemia of chronic disease. We investigated the role of those medicines, which is used in the treatment of this pathology and improved quality of life.

**KEY WORDS:** anemia of chronic disease

Анемия хронического заболевания (АХЗ), развивающаяся при многих хронических изнуряющих заболеваниях, впервые была подробно описана в середине прошлого века [1]. По распространённости она занимает второе место среди всех анемий. Несмотря на простоту выявления анемического синдрома, при диагностике АХЗ нередко возникают сложности, поскольку она является не самостоятельной нозологической единицей, а проявлением другого заболевания. Так, при анализе историй болезни [2] пациентов с хроническим заболеванием почек (ХЗП), анемия

была выявлена у 23%, но только 30% из них с уровнем гематокрита ниже целевого получали лечение, направленное на коррекцию анемии. Необходимость своевременной диагностики и лечения АХЗ обусловлена тем, что она может приводить к гипоксии тканей, повреждению других органов и систем, формированию анемического сердца, ухудшению течения основного заболевания и прогноза пациента.

#### Этиология

АХЗ наиболее часто встречается при хронических заболеваниях почек (ХЗП) – в 47,7-

80% [3, 4.], хронической сердечной недостаточности (ХСН) – около 50% [5, 6], диффузных заболеваниях печени приблизительно в 50% [7]; аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите (РА) – в 36-65% [8, 9], системной красной волчанке (СКВ) – в 37,1-50% [10, 11]); эндокринных заболеваниях (гипотиреозе – в 30-60% [12], гиперпаратиреозе – около 53% [13], гипопитуитаризме – в 32-46% [14, 15], сахарном диабете – в 19-37,5% [16, 17]) и новообразованиях – в 39-69% случаев [18].

#### Патогенез

АХЗ чрезвычайно сложен и недостаточно изучен. Считается, что ведущую роль в развитии такой анемии играют изменение метаболизма железа, укорочение жизни эритроцитов, либо их неадекватная продукция костным мозгом (КМ). Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )), уровень и активность которых существенно возрастает при многих хронических заболеваниях внутренних органов, а также клеток ретикулоэндотелиальной системы (гистиоциты, моноциты, макрофаги) [19].

В последние годы установлено [20], что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – 25 аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени. Впервые связь между гепсидином и метаболизмом железа была описана [21]. Отмечено [22], что под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, происходит гиперпродукция гепсидина, который блокирует рецепторы ферропортина – трансмембранного белка, транспортирующего железо, адсорбированное энтероцитами. Таким образом нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок (макрофаги, энтероциты и др.) в кровь. Это предположение было подтверждено в эксперименте *in vitro* [23], в котором изучались регуляторные функции ферропортина и гепсидина. Авторы использовали  $^{59}\text{Fe}$ -меченные крысиные эритроциты, которые были фагоцитированы макрофагами. Результаты показали, что около 70%  $^{59}\text{Fe}$  высвобождается в кровь, что связано с регуляторной функцией ферропортина. При этом отмечено, что воздействие гепсидина на макрофаги привело к снижению уровня ферропортина и уменьшению количества  $^{59}\text{Fe}$  в крови. Аналогичный эффект был обнаружен при введении мышам синтетического гепсидина *in vivo* [24]. Подобные данные о прямом ингибирующем действии гепсидина на пролиферацию предшественников эритроци-

тов в КМ и их выживаемость были получены и в исследовании [25].

Изменение метаболизма железа может происходить также в результате увеличения фагоцитарной активности макрофагов. Есть данные, что это происходит под влиянием ИЛ-1, который, воздействуя на нейтрофилы, приводит к высвобождению из них лактоферрина; последний связывает свободное железо и быстро доставляет его макрофагам.

Определённую роль в развитии АХЗ играет укорочение времени жизни эритроцитов, которое, вероятно, связано с увеличением активности ретикулоэндотелиальной системы и усилением фагоцитоза. Результаты исследований [26] показали, что медиатор воспаления простагландин  $\text{E}_2$  активирует  $\text{Ca}^{2+}$  проницаемые катионные и  $\text{Ca}^{2+}$  чувствительные  $\text{K}^+$  каналы, в результате чего происходит гиперполяризация мембраны эритроцита. Это приводит к смещению фосфатидилсерина из внутренней в наружную клеточную оболочку, где он выступает в роли рецептора, привлекающего макрофаг. Затем следует распознавание эритроцитов макрофагами с последующим их фагоцитированием. В эксперименте на мышах было показано [27], что при введении ТНФ- $\alpha$  или эндотоксина также происходит укорочение жизни эритроцитов. Следует отметить, что такое укорочение жизни, согласно данным некоторых авторов, не сопровождается увеличением уровня непрямого билирубина в сыворотке крови.

К развитию АХЗ также может приводить прямое токсическое действие цитокинов на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин – 1 $\alpha$ , уровень которого в сыворотке крови больных РА, имевших АХЗ, был значительно выше, чем у больных без анемии [28]. В другом исследовании [29] у пациентов, страдающих РА и АХЗ повышение уровня ТНФ- $\alpha$  в крови сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина. Это позволило авторам предположить, что ТНФ- $\alpha$  ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора.

Papadaki H.A. et al. [30] у пациентов с РА и АХЗ обнаружили увеличение в КМ количества апоптозных и снижение числа нормальных CD34+/CD71+ и CD36+/гликопротеин A+ клеток. Одновременно наблюдалось и уменьшение колониеобразующих эритроидных единиц (КОЕэ). При этом выявлена положительная корреляция между уровнем ТНФ- $\alpha$  и числом апоптозных клеток и отрицательная – с количеством КОЕэ и уровнем гемоглобина. На этом основании авторы сделали вывод, что ТНФ- $\alpha$  вызывает апоптоз

эритроидных предшественников в КМ, что и приводит к развитию АХЗ. Показано, что воспалительные цитокины оказывают также ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток [31].

Имеются сообщения [32] об ингибирующем действии интерферона- $\gamma$  на КОЕэ, что подтверждается наличием обратной корреляционной связи между его уровнем и числом ретикулоцитов у больных АХЗ.

#### **Клиника и диагностика**

Пациент с АХЗ помимо проявлений анемического синдрома обычно имеет симптомы основного заболевания, причём последние нередко превалируют в клинической картине. Иногда снижение уровня гемоглобина может быть первым признаком, на который обращает внимание как врач, так и больной. Проявления самой анемии разнообразны и включают слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, сонливость, головокружение, головные боли, шум в ушах, мелькание "мушек" перед глазами, сердцебиение и одышку при физической нагрузке или в покое.

Считается [33], что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке при этой анемии может быть незначительно уменьшено. Интересно, что общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) у этих больных обычно находится в пределах нормы или умеренно снижена, а концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. Для АХЗ также характерны снижение уровня растворимых трансферриновых рецепторов [34] и сывороточного трансферрина [35], а также увеличение числа свободного протопорфирина в эритроцитах. В КМ число сидеробластов, как правило, снижено до 5-20% от общего количества нормобластов, а количество содержащих гемосидерин макрофагов повышено.

Естественно, дифференциальная диагностика АХЗ и железодефицитной анемии (ЖДА) имеет важное практическое значение, поскольку определяет адекватную терапевтическую тактику. Вместе с тем, сходные клинические и лабораторные признаки осложняют их распознавание. Некоторые авторы полагают [36], что главным дифференциальным признаком АХЗ и ЖДА является определение уровня ферритина в сыворотке крови. Так, по данным [37] у больных РА,

имевших нормоцитарную анемию, концентрация ферритина находилась в пределах нормы, а у пациентов, имевших микроцитарную – она была снижена (<110 мкг/л). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что в отличие от АХЗ, дефицит железа у больных РА проявляется микроцитарной анемией, сопровождающейся существенным снижением уровня ферритина в сыворотке крови.

Тем не менее [33] считают, что снижение концентрации сывороточного ферритина не является достоверным признаком ЖДА, так как его количество может быть повышено в острой фазе РА. Согласно их мнению, у таких пациентов для диагностики ЖДА необходимо определять уровень протопорфирина, который образуется в митохондриях и, соединяясь с железом, превращается в гем. Повышение его концентрации указывает на то, что клеткам-предшественникам эритроцитов не хватает железа для синтеза гема. Таким образом, при ЖДА уровень протопорфирина увеличивается, а на фоне терапии железом возвращается к норме.

Имеются сообщения [38], что дифференцировать ЖДА и АХЗ можно также с помощью определения концентрации растворимого рецептора трансферрина (РТ). Так, при изучении 130 пациентов, страдающих РА [39], у всех больных, имевших ЖДА уровень РТ в сыворотке был значительно выше, чем у пациентов без анемии – 4.2-19.2 microg/dL и 1.3-3.0 microg/dL соответственно. У 70 (54%) больных, имевших АХЗ, его концентрация была нормальной или ниже нормы (0.9-3.0 microg/dL), у 60 (46%) – выше (3.2-11.0 microg/dL).

#### **Лечение**

Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии.

При лечении АХЗ с успехом используют человеческий рекомбинантный эритропоэтин (ЧРЭ). Так, при исследовании 30 пациентов с АХЗ [40], получающих подкожно ЧРЭ в дозе 150 ЕД/кг дважды в неделю, у 28 (93%) зарегистрировано повышение гемоглобина со 103 г/л до 133 г/л. Согласно мнению некоторых авторов, клинический эффект терапии эритропоэтином заключается не только в коррекции анемии и снижении потребности в переливаниях крови, но и в возможном положительном влиянии на течение основного заболевания за счёт взаимодействия с сигнальным каскадом цитоки-

нов. Так, в наблюдении [41] лечение больных РА ЧРЭ приводило не только к повышению уровня гемоглобина, но и к снижению активности основного заболевания.

Согласно некоторым рекомендациям [42], при наличии дефицита железа больным дополнительно назначают препараты железа, преимущественно парентерально. Препятствием к применению пероральных форм железа при АХЗ является ограниченная возможность их абсорбции в кишечнике как вследствие воспалительных заболеваний, так и действия гепсидина. По данным [43] назначение препаратов железа больным РА позволило увеличить уровень гемоглобина со 103 г/л до 125 г/л. Аналогичные результаты получены в другом исследовании [44]: у 47 пациентов с анемией после 8 внутривенных инфузий препаратов железа уровень гемоглобина возрос с  $78 \pm 17.2$  г/л до  $134 \pm 10.7$  г/л, гематокрита – с  $0.27 \pm 0.05$  до  $0.42 \pm 0.03$ .

Однако мнения о целесообразности терапии железом таких больных неоднозначны. Одним из аргументов против такого лечения АХЗ служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки могут использовать железо для своего роста [45]. Кроме того терапия железом не рекомендуется пациентам с АХЗ без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина ( $> 200$  мкг/л) из-за риска развития побочных эффектов [46].

Имеются сообщения [47], что препараты железа и эритропоэтин не эффективны в лечении АХЗ на фоне РА. В связи с этим предложена альтернатива в виде гемотрансфузий пуповинной крови, богатой фетальным и взрослым гемоглобином, тромбоцитами и эритроцитами, а также цитокинами и факторами роста. Использование этого метода позволило получить не только хорошие результаты лечения АХЗ у 28 пациентов, страдающих РА, но и увеличить у них концентрацию периферических гемопоэтических стволовых клеток (с 2.03% до 23%).

И, наконец, недавно появились сообщения о хорошем эффекте аллогенной трансплантации костного мозга при лечении тяжёлой АХЗ в частности у больных РА [48].

## **ОСОБЕННОСТИ АХЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

### **Хронические заболевания почек**

Как было уже сказано, анемия при ХЗП наблюдается у 47,7-80% пациентов [3, 4]. При этом степень тяжести анемии коррелирует со стадией ХЗП: она встречается примерно у 25% больных на ранних стадиях и у 75% и более – на поздних. При диабетиче-

ской нефропатии анемия может регистрироваться уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 90 мл/мин у мужчин и до 70 мл/мин у женщин. Основным патогенетическим механизмом развития анемии при ХЗП является утрата почками способности секретировать достаточное для стимуляции кроветворения количество эритропоэтина. При развитии почечной недостаточности нарушается наблюдающееся в норме увеличение образования эритропоэтина при снижении концентрации гемоглобина. В результате синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии.

Доказано [49], что ранняя, на додиализных стадиях ХЗП, коррекция анемии препаратами железа и эритропоэтином не только улучшает качество жизни больных, но и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений даже при последующем лечении программным гемодиализом. Некоторые авторы продемонстрировали благоприятное влияние раннего применения эритропоэтина и на функцию почек. Так, Gouva С. и соавт. [50] выявили достоверное замедление прогрессирования нефропатии у больных, получивших терапию эритропоэтином. Вероятно, ещё более эффективным будет применение препарата CERA – пролонгированного активатора рецепторов эритропоэтина [51].

Вместе с тем, результаты исследования CHOIR показали [52], что при целевом уровне гемоглобина 135 г/л у больных ХЗП, принимавших эритропоэтин, чаще наблюдаются неблагоприятные исходы (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью), чем при его концентрации 113 г/л, что, возможно, связано с увеличением вязкости крови и тромбообразованием. В этой связи большинство исследователей считают [53], что целевой уровень гемоглобина при лечении ренальной анемии не должен превышать 110 г/л.

Для лечения анемии у больных ХЗП с успехом применяются и парентеральные препараты железа. Так, в исследовании [54] было установлено, что эти формы железа оказались значительно эффективнее пероральных в повышении уровня гемоглобина и гематокрита. Исследование DRIVE [55] также продемонстрировало эффективность внутривенной инфузии железа пациентам, находящимся на гемодиализе, с уровнем ферритина 500-1,200 нг/мл. Причём, согласно некоторым данным [56], парентеральное введение железа может не только уменьшить гипореактивность предшественников эритроцитов в КМ, но и снизить летальность пациентов.

В настоящее время существует большое

количество клинических данных, свидетельствующих о том, что коррекция анемии у пациентов с заболеванием почек положительно влияет на их выживаемость. Так, в исследовании [57] 36-месячная выживаемость у больных ХЗП с анемией составила 53,5% по сравнению с 69,2% без АХЗ ( $p=0.007$ ). В подгруппе больных без ХЗП, 36-месячная выживаемость при наличии анемии была также выше (54,2% и 71,3% соответственно,  $p=0.022$ ).

#### **Системные заболевания соединительной ткани**

Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани может быть не только следствием действия провоспалительных цитокинов, но и кровопотерь из язв и эрозий желудочно-кишечного тракта, развивающихся при длительном приеме противовоспалительных средств, дефицита витамина В<sub>12</sub>, обусловленного снижением кислото- и ферментообразующей функции желудка вследствие атрофического гастрита.

В развитии анемии у пациентов, страдающих РА, может играть роль и генетический фактор. Glossop J.R. et al. [58] изучили связь между возникновением анемии у больных РА и полиморфизмом генов рецепторов TNF- $\alpha$  I (TNFRSF1A) и II (TNFRSF1B). Результаты показали, что увеличение случаев анемии наблюдалось при наличии в гене G аллели, с максимальной частотой у GG гомозигот. При этом больные ЖДА имели TNFRSF1A GG генотип TNFRSF1A, а с АХЗ – G TNFRSF1A и T TNFRSF1B.

Некоторые исследователи полагают [59], что при РА возникает укорочение жизни эритроцитов. Так, у пациентов, страдающих остеоартрозом она составила 127 $\pm$ 25 дней, тогда как у больных РА всего 87 $\pm$ 33 дня.

Развитие анемии может быть обусловлено также воздействием медикаментов, используемых для лечения РА. В частности, применение сульфасалазина может привести к возникновению апластической анемии. Nurmohamed M.T. et al. [60] зарегистрировали тяжёлую панцитопению у пациентки, принимающей этот препарат в течение 4-х месяцев: при этом уровень гемоглобина едва превышал 54 г/л.

Как уже упоминалось [10, 11], АХЗ достаточно часто встречается у больных СКВ. Как и при других ревматологических заболеваниях, такая анемия может развиваться вследствие воздействия на КМ провоспалительных цитокинов. Однако наиболее специфичной для СКВ является анемия, вызванная аутоиммунным гемолизом эритроцитов, который связан с образованием антител к эритроцитам и их предшественникам

[61]. Реже при СКВ развиваются истинная апластическая и пернициозная анемии [62, 76].

При лечении АХЗ, обусловленной РА и СКВ, используют ЧРЭ и при необходимости парентеральные формы железа [63]. В лечении аутоиммунной гемолитической анемии незаменимым остаётся применение кортикостероидов и иммунодепрессантов. Описаны единичные случаи [64] спленэктомии как единственного эффективного способа лечения АХЗ при СКВ.

#### **Злокачественные новообразования**

Анемия при злокачественных новообразованиях имеет многофакторный характер. В ее патогенезе играют роль хроническая кровопотеря, дефицит витамина В<sub>12</sub>, гемолиз, воздействие провоспалительных цитокинов, химио- и лучевая терапия, вытеснение нормальных ростков костномозгового кроветворения опухолевыми клетками. Частота встречаемости АХЗ колеблется от 30% до 60% в зависимости от типа опухоли и характера лечения [18]. Основными патогенетическими факторами, вызывающими снижение уровня гемоглобина при химиотерапии, являются миелосупрессия и блокирование выработки эритропоэтина, вследствие нефротоксичности многих препаратов [65]. Особенностью АХЗ при злокачественных новообразованиях является снижение содержания сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и насыщения трансферрином [66].

Для лечения АХЗ у таких больных также с успехом применяют ЧРЭ. Так [67], у 399 пациентов с анемией на фоне солидных опухолей после введения ЧРЭ значительно увеличилась концентрация гемоглобина, а потребность в заместительных гемотрансфузиях была снижена. Однако у 30-50% таких больных может наблюдаться толерантность к препарату и отсутствие эффекта [68]. В этих случаях может быть полезным парентеральное введение железа, которое обуславливает усиление ответа на эритропоэтин у онкологических больных, получающих химиотерапию.

#### **Хроническая сердечная недостаточность**

Анемия является частым спутником ХСН и выявляется почти у 50% пациентов [69]. Причинами анемии у больных ХСН могут быть следующие факторы: недостаточность эритропоэза (истинная анемия) и гемодилюция (ложная анемия). Истинная анемия при ХСН может быть следствием почечной недостаточности, ятрогенного воздействия, алиментарного фактора, а также действия провоспалительных цитокинов. У многих

больных с ХСН из-за серьезных гемодинамических сдвигов, приводящих к снижению секреторной и абсорбционной активности желудочно-кишечного тракта, значительно нарушается всасывание железа в кишечнике. Этому же способствует и развивающаяся почечная дисфункция. Имеются данные [70], что снижение перфузионного давления в почечной артерии из-за уменьшения сердечного выброса и угнетение внутривисочечной гемодинамики могут приводить к нарушению синтеза эритропоэтина и угнетению эритропоэза. Возникающий при этом дефицит эритропоэтина часто усугубляется вследствие появления и нарастания протеинурии. Что же касается ложной анемии, то активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникающая при ХСН, приводит к гиперпродукции альдостерона, увеличению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, объема циркулирующей плазмы, снижению гематокрита и появлению клинических и лабораторных признаков гемодилуции. Многочисленные исследования показали, что анемия при ХСН значительно ухудшает прогноз и увеличивает летальность.

В лечении анемии у больных ХСН с успехом используют ЧРЭ. Применение эритропоэтина приводит не только к устранению анемии, но и к достоверному уменьшению темпов развития гипертрофии левого желудочка и снижению сердечно-сосудистой летальности. В настоящее время получены данные, что эритропоэтин также обладает и прямым кардиопротекторным эффектом [71].

#### **Болезни печени**

Анемия при диффузных заболеваниях печени (цирроз, хронический гепатит) носит, как правило, нормоцитарный характер и может быть обусловлена множеством причин. В её возникновении играют роль супрессия костномозгового кроветворения вследствие прямого влияния токсинов (алкоголя), кровотечения из варикозно расширенных вен, повышенная деструкция эритроцитов и уменьшение их жизни, возникающая при гиперспленизме и нарушении их метаболизма (снижение активности пентозофосфатного шунта в связи с дефицитом НАДФ). Развитие гемолитической анемии при хронических вирусных гепатитах может быть обусловлено не только деструкцией эритроцитов в селезёнке, но также и прямым повреждающим действием вируса на их мембрану и иммунологическими нарушениями. Интерфероны, применяемые для лечения вирусных гепатитов, также могут вызывать гемолитическую анемию. Так [72], у 16,3% пациентов,

принимающих пегилированный интерферон альфа-2а и рибавирин по поводу хронического вирусного гепатита С, возникла анемия различной степени тяжести.

ЧРЭ используют и в лечении АХЗ при диффузных заболеваниях печени. У таких больных препарат способен не только увеличить уровень гемоглобина, но и сохранить эффективную дозу рибавирина в крови, которая уменьшается при наличии анемии.

#### **Эндокринные болезни**

Анемия при эндокринных заболеваниях встречается довольно часто. При этом возможно развитие всех морфологических её вариантов: нормо-, гипо-, макроцитарной. Так, при первичном гиперпаратиреозидизме АХЗ наблюдается у каждого второго пациента и носит, как правило, нормохромный нормоцитарный характер. Паратиреоидный гормон, уровень которого при этом заболевании существенно возрастает, оказывает прямое ингибирующее действие на синтез эндогенного эритропоэтина, предшественников эритроцитов в КМ и продолжительность их жизни. В этой ситуации наиболее эффективным лечением является частичная тиреоидэктомия. Доказано, что тиреоидэктомия приводит к уменьшению уровня паратиреоидного гормона в крови и потребности в экзогенном эритропоэтине, увеличению его продукции и, соответственно, улучшению показателей красной крови. Хорошие результаты были получены после применения активного метаболита витамина D3 кальцитриола у пациентов с вторичным гиперпаратиреозидизмом и АХЗ.

Гипотиреоз сопровождается анемией у 30-60% пациентов [12]. Интересно, что АХЗ более характерна для мужчин, хотя гипотиреоз наиболее часто встречается у женщин. У больных, как правило, развивается гипохромная анемия, которая обусловлена снижением всасывания железа в тонком кишечнике и отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз. На фоне приёма адекватной дозы тироксина, анемия, как правило, устраняется.

Анемия при гипопитуитаризме встречается в 32-46% случаев [14, 15]. Причиной её развития могут быть новообразования или пубертатное недоразвитие гипофиза, сопровождающиеся дефицитом гормонов щитовидной железы, надпочечников и андрогенов. Так выявлено [73], что у пациентов с низкой концентрацией тестостерона средний уровень гематокрита был достоверно ниже (39,9%;  $p < 0.001$ ) чем у пациентов с нормальным содержанием (45,6%). Для лечения таких больных используют рекомбинантный человеческий гормон роста. Показано [74],

что после 12-месячного его применения концентрация гемоглобина возросла со 110 г/л до 136 г/л, а уровень эритропоэтина с 12,2 до 25,1 мМЕ/мл.

Сахарный диабет – одна из самых частых причин АХЗ [16, 17]. Этиология анемии при сахарном диабете многофакторна: снижение синтеза эритропоэтина как следствие диабетической нефропатии, низкая усвояемость железа и витаминов, приём лекарственных препаратов. При этом степень тяжести анемии тем больше, чем выше стадия диабетической нефропатии. Kazmi W.H. и другие исследователи [75, 76] подтвердили тот факт, что вероятность раннего развития анемии достоверно выше у пациентов с диабетической нефропатией по сравнению с другой этиологией поражения почек. Анемия

может приводить к ложному снижению уровня гликозилированного гемоглобина, что усложняет гликемический контроль. Кроме того, АХЗ при сахарной диабете способствует развитию развития микро- и макроваскулярных осложнений. Помимо адекватной коррекции углеводного обмена, для лечения анемии при сахарном диабете также с хорошим результатом используют ЧРЭ.

Таким образом, представленные в обзоре литературы данные показывают, что у многих больных, страдающих хроническими заболеваниями, нередко развивается анемия. Генез такой анемии многосторонен, весьма сложен и недостаточно изучен. Вместе с тем, своевременное выявление и оптимальная коррекция АХЗ существенно улучшают качество жизни и прогноз таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders / G.E. Cartwright // *Semin Hematol.* – 1966. – № 3. – P. 351-375.
2. Nissenson A.R. Anemia: not just an innocent bystander? / A.R. Nissenson, L.T. Goodnough, R.W. Dubois // *Arch Intern Med.* 2003. – № 163. – P. 1400-1404.
3. Melnikova I. Anaemia therapies / I. Melnikova // *Nat Rev Drug Discov.* – 2006. – № 5. – P. 627-628.
4. McClellan W. The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease / W. McClellan, S.L. Aronoff, W.K. Bolton // *Curr Med Res Opin.* – 2004. – № 20. – P. 1501-1510.
5. Felker G.M. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure / G.M. Felker, W.A. Gattis, J.D. Leimberger // *Amer. J. Cardiology.* – 2003. – № 5. – P. 625-628.
6. Meyer T.E. Anemia in heart failure / T.E. Meyer // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2003. – № 3. – P. 213-214.
7. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P. 162-168.
8. Wolfe F. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 1467-1468.
9. Özatli D. Erythrocytes: Anemias in Chronic Liver Diseases / D. Özatli, A.S. Köksal, I.C. Haznedaroglu // *Hematology.* – 2000. – № 5. – P. 69-76.
10. Voulgarelis M. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin / M. Voulgarelis, S.I.G. Kokori, J.P.A Ioannidis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – № 59. – P. 217-222.
11. Giannouli S. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment / S. Giannouli, M. Voulgarelis, P.D. Ziakas, A.G.Tzioufas // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – № 65. – P. 144-148.
12. Новик А.А. Анемии (от А до Я) руководство для врачей / А.А.Новик, А.Н. Богданов А.Н. – Санкт-Петербург: Нева, 2004.
13. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism / A. Sikole // *Internist (Berl).* – 2000. – № 54. – P. 236-238.
14. Ellegala D.B. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men / D.B. Ellegala, T.D. Alden, D.E. Couture // *J Neurosurg.* – 2003. – № 56. – P. 974-977.
15. Nishioka H. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine / H. Nishioka, J. Haraoka // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – № 28. – P 528-533.
16. Thomas M.C. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia / M.C. Thomas, C. Tsalamandris, R. Macisaac // *Diabet Med.* – 2006. – № 23. – P. 502-509.
17. Salah N. Prevalence and type of anaemia in young Egyptian patients with type 1 diabetes mellitus / N. Salah, F.A. El Hamid, S. Abdelghaffar // *East Mediterr Health J.* – 2005. – № 5. – P. 959-967.
18. Melis M. Correlations between neoadjuvant treatment, anemia, and perioperative complications in patients undergoing esophagectomy for cancer / M. Melis, J.M. McLoughlin, E.M. Dean // *J Surg Res.* – 2009. – № 153. – P.114-120.
19. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease / G. Weiss // *Blood Rev.* – 2002. – № 16. – P. 87-96.
20. Li H. Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS / H. Li, M.J. Rose, L. Tran, J. Zhang, L.P. Miranda, C.A. James, B.J. Sasu // *J Pharmacol Toxicol Methods.* – 2009. – № 179. – P. 171-180.
21. Pigeon C. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 7811-7819.
22. Nemeth E. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V.J. Gabajan // *V.J. Clin. Inv.* – 2004. – № 113. – P. 1271-1276.
23. Knutson M.D. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin / M.D. Knutson, M. Oukka, L.M. Koss, F. Aydemir, M.

- Wessling-Resnick // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2005. – № 102. – P. 1324-1328.
24. Chaston T. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells / T. Chaston, B. Chung, M. Mascarenhas, J. Marks // Gut. – 2008. – № 57. – P. 374-382.
  25. Dallalio G. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations / G. Dallalio, E. Law, R.T. Means // Blood. – 2006. – № 107. – P. 2702-2704.
  26. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang, K.S. Lang, P.A. Lang // Antioxid Redox Signal. – 2006. – № 8. – P. 1183-1192.
  27. Moldawer L.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo / L.L. Moldawer, M.A. Marano, H. Wei // FASEB J. – 1989. – № 3. – P. 1637-1643.
  28. Kullich W. Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis / W. Kullich, F. Niksic, K. Burmucic // Z Rheumatol. – 2002. – № 61. – P. 568-576.
  29. Zhu Y. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis / Y. Zhu, D. Ye, Z. Huang // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2000. – № 21. – P. 587-590.
  30. Papadaki H.A. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy / H.A. Papadaki, H.D. Kritikos, V. Valatas // Blood. – 2002. – № 100. – P. 474-482.
  31. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Means // Curr. Hematol. Rep. – 2003. – № 2. – P. 116-121.
  32. Wang C.Q. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development / C.Q. Wang, K.B. Udupa, D.A. Lipschitz // J Cell Physiol. – 1995. – № 162. – P. 134-138.
  33. Saravana S. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis-use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels / S. Saravana, A. Rai // J Rheumatol. – 2007. – № 34. – P. 446.
  34. Margetic S. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis / S. Margetic, E. Topic, D.F. Ruzic // Clin Chem Lab Med. – 2005. – № 43. – P. 326-331.
  35. Fitzsimons E.J. The anaemia of chronic disease : Remains hard to distinguish from iron deficiency anaemia in some cases / E.J. Fitzsimons, J.H. Brock // BMJ. – 2001. – № 322. – P. 811-812.
  36. Koulaouzidis A. A ferritin level <50 microg/L is frequently consistent with iron deficiency / A. Koulaouzidis, R. Cottier, S. Bhat, E. Said, B.D. Linaker, A.A. Saeed // Eur J Intern Med. – 2009. – № 20. – P. 168-170.
  37. Davidson A. Red cell ferritin content: a re-evaluation of indices for iron deficiency in the anaemia of rheumatoid arthritis / A. Davidson, M.B. Van der Weyden, H. Fong // Br Med J. – 1984. – № 289. – P. 648-650.
  38. Pavai S. Soluble transferrin receptor, ferritin and soluble transferrin receptor--Ferritin index in assessment of anaemia in rhaumatoid arthritis / S. Pavai, S. Jayarane, S. Sargunan // Med J Malaysia. – 2007. – № 62. – P. 303-307.
  39. Das Gupta A. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency / A. Das Gupta, A. Abbi // Am J Hematol. – 2003. – № 72. – P. 158-161.
  40. Arndt U. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin / U. Arndt, J.P. Kaltwasser, R. Gottschalk // Ann Hematol. – 2005. – № 84. – P. 159-166.
  41. Kaltwasser J.P. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis / J.P. Kaltwasser, U. Kessler, R. Gottschalk, G. Stucki, B. Moller // J. Rheumatol. – 2001. – № 28. – P. 2430-2436.
  42. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000 // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – № 37. – P. 182-238.
  43. Ruiz-Argüelles G.J. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia / G.J. Ruiz-Argüelles, A. Díaz-Hernández, C. Manzano // Hematology. – 2007. – № 12. – P. 255-256.
  44. Reynoso-Gómez E. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients / E. Reynoso-Gómez, V. Salinas-Rojas, A. Lazo-Langner // Rev Invest Clin. – 2002. – № 54. – P. 12-20.
  45. Weinberg E.D. Iron loading and disease surveillance / E.D. Weinberg // Emerg Infect Dis. -1999. – № 5. – P. 346-352.
  46. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // New. Eng. J. Med. -2005. – № 10. – P. 1011-1023.
  47. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy / N. Bhattacharya // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2006. – № 33. – P. 28-33.
  48. Lowenthal R.M., Gill D.S. Twenty-year remission of rheumatoid arthritis in 2 patients after allogeneic bone marrow transplant / R.M. Lowenthal, D.S. Gill // J Rheumatol. – 2006. – № 33. – P. 812-813.
  49. Silverberg D.S. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina // Clin Exp Nephrol. – 2009. – № 13. – P. 101-106.
  50. Gouva C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal funtion: a randomized controlled trial / C. Gouva, P. Nikolopoulos, J. Ionnidis, K. Siamopoulos // Kidney Int. – 2004. – № 66. – P. 753-760.
  51. Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? / M.C. Thomas // Nat Clin Pract Nephrol. – 2007. – № 3. – P. 20-30.
  52. Singh A.K. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A.K. Singh, L. Szczech, K.L. Tang // N Engl J Med. – 2006. – № 355. – P. 2085-2098.
  53. Strippoli G.F. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease / G.F.



- Strippoli, S.D. Navaneethan, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – 18. – № 4.
54. Li H. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia / H. Li, S.X. Wang // *Perit Dial Int.* – 2008. – № 28. – P. 149-154.
55. Coyne D.W. A comprehensive vision for intravenous iron therapy / D.W. Coyne // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – № 5. – P. 14-20.
56. Kalantar-Zadeh K. Intravenous iron versus erythropoiesis-stimulating agents: friends or foes in treating chronic kidney disease anemia? / K. Kalantar-Zadeh, M. Streja, J.E. Miller, A. Nissenson // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2009. – № 16. – P. 143-151.
57. Ferreira S.M. Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population / S.M. Ferreira, G.V. Guimarães, F.D. Cruz // *Int J Cardiol.* – 2008.
58. Glossop J.R. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes / J.R. Glossop, P.T. Dawes, A.B. Hassell // *J Rheumatol.* – 2005. – № 32. – P. 1673-1678.
59. Mitlyng B.L. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases / B.L. Mitlyng, J.A. Singh, J.K. Furne // *Am J Hematol.* – 2006. – № 81. P. 432-438.
60. Nurmohamed M.T. Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis / M.T. Nurmohamed, M. Soesan, M.H. van Oers // *Rheumatology (Oxford).* – 2000. – № 39. – P. 1431-1433.
61. Петров В.А. Анемия и системная красная волчанка: история одного непростого диагноза / В.А. Петров, В.А. Белоглазов, С.Н. Захарова // *Український ревматологічний журнал.* – 2008. – № 3. – С. 65-70.
62. Tagoe C. Aplastic anemia in systemic lupus erythematosus: a distinct presentation of acquired aplastic anemia? / C. Tagoe, A. Shah, H. Yee, H.M. Belmont // *J Clin Rheumatol.* – 2001. – № 7. – P. 377-383.
63. Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis / R. Dyjas, M. Bułanowski, R. Ficek // *Pol Arch Med Wewn.* – 2005. – № 114. – P. 731-737.
64. Gomard-Mennesson E. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases / E. Gomard-Mennesson, M. Ruivard, M. Koenig // *Lupus.* – 2006. – № 15. – P. 223-231.
65. Pivot X. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia / X. Pivot, E. Guardiola, M. Etienne, A. Thyss, C. Foa, J. Otto, M. Schneider, N. Magné, R.J. Bensadoun, N. Renée, G. Milano // *Eur J Cancer.* – 2000. – № 36. – P. 852-857.
66. Гусева С.А. Анемии. / С. Гусева, Я. Гончаров. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
67. Christodoulou C. Effects of epoetin-alpha on quality of life of cancer patients with solid tumors receiving chemotherapy / C. Christodoulou, U. Dafni, G. Aravantinos, A. Koutras, E. Samantas, M. Karina, J. Janinis, P. Papakostas, D. Skarlos, H.P. Kalofonos, G. Fountzilias // *Anticancer Res.* – 2009. – № 29. – P. 693-702.
68. Pedrazzoli P. Iron supplementation and erythropoiesis-stimulatory agents in the treatment of cancer anemia / P. Pedrazzoli, G. Rosti, S. Secondino, S. Siena // *Cancer.* – 2009. – № 115. – P. 1169-1173.
69. Anand I.S. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology / I.S. Anand // *Heart.* – 2008. – № 13. – P. 379-386.
70. Westenbrink B.D. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options / B.D. Westenbrink, R.A. de Boer, A.A. Voors // *Curr Opin Cardiol.* – 2008. – № 23. – P. 141-147.
71. Erbayraktar S. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine / S. Erbayraktar, O. Yilmaz, N. Gökmen, M. Brines // *Curr. Hematol. Rep.* – 2003. – № 6. – P. 465-470.
72. Núñez M. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin / M. Núñez, A. Ocampo, K. Aguirrebengoa // *J Viral Hepat.* – 2008. – № 15. P. 363-369.
73. Ellegala D.B. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men / D.B. Ellegala, T.D. Alden, D.E. Couture, M.L. Vance, N.F. Maartens, E.R.Jr. Laws // *J Neurosurg.* – 2003. – № 98. – P. 974-977.
74. Sohmiya M. Effect of long-term treatment with recombinant human growth hormone on erythropoietin secretion in an anemic patient with panhypopituitarism / M. Sohmiya, Y. Kato // *J Endocrinol Invest.* – 2000. – № 23. – P. 31-36.
75. Kazmi W.H. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency / W.H. Kazmi // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – № 38. – P. 803-812.
76. Benjilali L. Pernicious anemia in a young man with systemic lupus erythematosus / L. Benjilali, Z. Tazi-Mezalek, H. Harmouche, K. Lebbar, M. Aouni, M. Adnaoui, A. Maaoui // *Lupus.* – 2007. – № 16. – P. 827-829.
77. Shestakova M.V. Anemia in diabetic nephropathy: prevalence, clinical and pathophysiological aspects / M.V. Shestakova, S.A. Martynov, S.A. Il'in, A.P. Kniazeva, M.Sh. Shamkhalova, N.P. Trubitsyna // *Ter Arkh.* – 2008. – № 80. – P. 41-47.

© Ватулін М.Т., Калінкіна Н.В., Смирнова Г.С., 2009