

## Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции

О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3

**Контакты:** Олег Анатольевич Рукавицын [ngc@list.ru](mailto:ngc@list.ru)

*В обзоре приведены данные, касающиеся новых важных аспектов патогенеза и лечения анемии хронических заболеваний. Показана роль эритропоэз-стимулирующих агентов и препаратов железа в лечении пациентов с анемией хронических заболеваний.*

**Ключевые слова:** анемия хронических заболеваний, железо, эритропоэз-стимулирующие агенты

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46

### Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment

O.A. Rukavitsyn

N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospi-tal'naya Square, Moscow, 105229, Russia

*The review contains data about new important aspects of pathogenesis, and treatment of anemia of chronic diseases. The treatment of patients with anemia of chronic diseases by erythropoiesis-stimulating agents and iron is analyzed.*

**Key words:** anemia of chronic diseases, iron, erythropoiesis-stimulating agents

Анемия часто осложняет течение опухолевого, инфекционно-воспалительного или аутоиммунного заболевания. В разных исследованиях приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения (например, от 30 до 90 %), однако можно предположить, что этот показатель может достигать 100 %, если заболевание и сопутствующее ему лечение будут продолжаться достаточно долго. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении других заболеваний. Анемия существенно отягощает течение патологических процессов, с которыми сочетается [1, 2].

Для того чтобы понять место анемии хронических заболеваний (АХЗ) во всей совокупности анемий, необходимо прибегнуть к классификации. Общеизвестной единой классификации анемий в настоящее время нет.

Принято деление анемий по среднему объему эритроцитов (mean cell volume, MCV):

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

Обычно с этой классификацией совпадает разделение анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные, поскольку от объема эритроцита зависит концентрация гемоглобина (Hb) (mean cell hemoglobin, MCH). При этом диагноз гипохромной анемии обычно ставится при MCH < 26 пг, а гиперхромной — при MCH > 32 пг.

По патофизиологическому признаку анемии делятся:

- на связанные с недостаточной продукцией эритроцитов и/или Hb;
- связанные с повышенным разрушением эритроцитов.

С точки зрения тяжести анемии делятся:

- на тяжелые (Hb < 70 г/л);
- средней тяжести (Hb 70–100 г/л);
- легкие (Hb > 100 г/л).

Существует большое количество других классификаций анемий, но с практической точки зрения они имеют меньшее значение. Для принятия клинически значимого решения обычно достаточно приведенных выше классификаций. Однако для того, чтобы использовать не 3, а 1 классификацию и максимально быстро принять клиническое решение, рекомендуется разделить анемии на 3 группы:

- 1-я — «дефицитные» анемии, связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина B<sub>12</sub> (иногда — фолиевой кислоты);
- 2-я — АХЗ, сопровождающие длительно текущие опухолевые, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания;
- 3-я — «гематологические» анемии (включая анемии у больных гемобластомами и гемолитические), связанные с недостаточностью костного мозга или повышенным разрушением клеток красной крови.

Такое деление помогает правильно выбрать тактику и место лечения пациента. Больные с анемиями

1-й группы обычно являются пациентами врача общей практики, 2-й — специалиста, лечащего основное заболевание, и 3-й — врача-гематолога.

Анемии 1-й группы: железодефицитная — микроцитарная, гипохромная;  $B_{12}$ -дефицитная (фолиеводефицитная) — макроцитарная, гиперхромная. Анемии 2-й и 3-й групп в большинстве своем нормоцитарные, нормохромные [3].

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 эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ)), нарушения в метаболизме железа [4–7].

### **Основные факторы патогенеза анемии хронических заболеваний**

**Нарушения обмена железа.** Железо является важнейшим компонентом митохондриальной дыхательной цепи. Оно абсолютно необходимо для функционирования организма, так как 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, — оно связывается на конкретном этапе циркулирования в организме с определенным белком. Наиболее важную роль в обмене железа играют ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор. Ферритин — большой белок с молекулярной массой 480 кДа, выполняющий функции 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 железо, попавшее в организм с пищей, так и высвобожденное из депо (макрофагов). Однако оно не может быть транспортировано из комплекса трансферрин–железо прямо в клетку. Для этого нужен еще один белок — трансферриновый рецептор. Его молекула состоит из 2 доменов общей массой 180 кДа, каждый домен может связывать 2 молекулы трансферрина. После этого 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. Приблизительно 2/3 железа организма используется в эритропоэзе и содержится

либо в эритроцитах, либо в эритроидных клетках-предшественниках костного мозга. Биодоступность железа, поступающего с пищей, невысока. Однако абсолютное большинство этого металла после разрушения клеток, содержащих железо, используется вновь. Оно содержится в макрофагах печени и селезенки и может быть высвобождено из них. Еще одним важнейшим белком, регулирующим высвобождение железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы, является гепсидин, вырабатываемый в печени. Его количество негативно коррелирует с доступностью железа для клеток организма (чем больше экспрессия гепсидина, тем менее доступно железо) [8–10].

Гепсидин контролирует поступление в плазму крови железа из 3 основных источников: абсорбция пищевого железа из кишечника, высвобождение из макрофагов печени и селезенки и из гепатоцитов. Он ингибирует высвобождение железа путем уменьшения экспрессии ферропортина — единственного известного экспортера железа. Гепсидин связывается с ферропортином и инициирует его убиквитинизацию. В результате эндоцитоза и последующей липосомальной деградации гепсидин-ферропортинового комплекса высвобождается железо. Гепсидин регулирует содержание железа в плазме, но верно и обратное — экспрессия гепсидина регулируется количеством железа в организме, а вернее — потребностью в нем. Концентрация гепсидина также регулируется эритропоэтической активностью через недавно открытый белок эритроферрон. Предполагается, что он вырабатывается делящимися эритроидными клетками-предшественниками костного мозга. Эритроферрон ингибирует продукцию гепсидина при повышенной потребности в железе для синтеза Hb [8].

Повышенное содержание гепсидина приводит к недостатку железа для синтеза Hb у пациентов с различными типами анемий. В качестве примера генетически обусловленного увеличения количества гепсидина можно привести железорезистентную железодефицитную анемию (iron refractory iron deficiency anemia, IRIDA). Это наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Его причина — мутация фермента матриптазы-2 (TMPRSS6), негативного регулятора экспрессии гепсидина. В результате такие пациенты не могут подавить продукцию гепсидина при железодефицитных состояниях.

Воспаление (особенно хроническое) — самая частая причина гиперпродукции гепсидина. Особенно часто его содержание повышено у пациентов с заболеваниями кишечника, обычно это сочетается с низкой концентрацией железа и анемией. Таким образом, воздействие на содержание гепсидина в целях его понижения является важной терапевтической мишенью, воздействие на которую может приблизить нас к решению проблемы АХЗ. На практике это чаще всего заболевания, связанные с хроническим воспалением, некоторые виды злокачественных опухолей, болезни

почек и упомянутая выше наследственная IRIDA. В качестве путей решения непростой задачи снижения концентрации гепсидина рассматриваются уменьшение его выработки, нейтрализация циркулирующего гепсидина и влияние на взаимодействие гепсидин–ферропортин. Рассматриваются разнообразные опции, в том числе воздействие на продукцию гепсидина путем регуляции содержания ИЛ-6, антитела к гепсидину, а также к ферропортину. Решение проблемы находится на этапе доклинического исследования и ранних фаз клинических испытаний.

Исключительная важность взаимодействия в комплексе гепсидин – ферропортин стала причиной выделения нового патофизиологического феномена, который был назван «осью гепсидин–ферропортин». Это стало поводом к выделению целой группы заболеваний. Насколько это оправданно – покажет время [8, 11, 12].

**Повреждение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза** – следующий (за нарушениями обмена железа) важнейший фактор развития АХЗ. Это может быть связано с проапоптотическими эффектами интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ИФН- $\alpha$ , фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-1 в отношении клеток-предшественников эритропоэза – эритроидных бурстобразующих и колониобразующих единиц. Кроме того, эти же цитокины вызывают снижение экспрессии рецепторов к эритропоэтину, а также нарушают синтез эритропоэтина, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне ограниченной доступности железа для эритропоэза, приводят к ингибированию пролиферации эритроидных предшественников. Кроме того, ИЛ-6, ИЛ-22 и активин В увеличивают экспрессию гепсидина.

Белки острой фазы воспаления могут эффективно связывать трансферрин и ингибировать опосредованный трансферрином захват железа эритроидными предшественниками. Таким образом блокируются их пролиферация и дифференцировка. Антипролиферативный эффект в отношении эритропоэза описан и для ферритина; механизм эффекта не вполне ясен, но он может быть связан с доступностью железа эритроидным предшественникам. Кроме того, у пациентов с АХЗ может развиваться дефицит кобаламина и фолиевой кислоты, что приводит к нарушению пролиферации эритроидных предшественников. И наконец, сочетание анемии у онкологических больных с радио- и химиотерапевтическим воздействием может усиливать анемию посредством прямого токсического действия на костный мозг.

В последнее время все больше внимания уделяется дефициту железа у больных с АХЗ. Так, в одном из исследований установлено, что концентрация растворимого трансферринового рецептора (рТФР) значимо выше в группе онкологических пациентов, страдающих анемией, в сравнении с группой неанемичных больных. Был проведен комплексный анализ содер-

жания С-реактивного белка, гепсидина, ферритина и рТФР в сыворотке крови в этой группе пациентов. Оказалось, что повышение концентрации рТФР было более значимым, чем изменение других параметров, влияющих на эритропоэз. Поскольку повышение содержания рТФР надежно указывает на дефицит железа для эритропоэза, авторы делают вывод, что этот патогенетический механизм часто является основным в возникновении АХЗ [13].

**Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина** – третий фактор развития АХЗ. Как правило, у больных АХЗ концентрация эндогенного эритропоэтина неадекватна степени анемии. К тому же биологический ответ на гипоксию у таких пациентов искажен. Это лишь косвенно связано с изменениями в гомеостазе железа. Главная причина – действие цитокинов на образование эритропоэтина и его активность. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  индуцируют образование токсичных радикалов, которые повреждают клетки, продуцирующие эритропоэтин, тем самым ингибируя его продукцию. Этот механизм, приводящий к уменьшению синтеза эритропоэтина, обнаружен и на экспериментальных моделях (в опытах на животных). Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин коррелирует с количеством циркулирующих цитокинов: так, в присутствии высоких концентраций ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  требуется повышенное количество эритропоэтина для образования эритроидных колоний.

После связывания с рецептором эритропоэтин активирует гены семейств сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции. Эти процессы повреждаются и регулируются воспалительными цитокинами по принципу отрицательной обратной связи [14–16].

### **Диагностика анемии хронических заболеваний**

Обычно АХЗ – умеренная нормохромная и нормоцитарная анемия, выраженность которой невелика. Концентрация Hb редко опускается ниже 70 г/л.

Основой диагностики является наличие у пациента длительно текущего хронического заболевания, обычно опухолевой, инфекционно-воспалительной или аутоиммунной природы. Если такое заболевание отсутствует – диагноз АХЗ маловероятен. Поскольку сам термин АХЗ касается большой группы пациентов, часто патогенетически различных, он не всем казался удачным. Однако лучшего названия для обозначения этих анемий к настоящему времени предложить не удалось.

По мнению ряда авторов, можно разделять АХЗ и анемии злокачественных новообразований. На наш взгляд, в таком разделении нет необходимости с учетом общих патогенетических механизмов и общих подходов к лечению у больных АХЗ и анемией злокачественных новообразований. Поэтому целесообразно считать анемию злокачественных новообразований частным случаем АХЗ.

Достаточно часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ с железодефицитной анемией (ЖДА). Диагноз основан на отличиях в гомеостазе железа. Диагностика АХЗ требует оценки состояния обмена железа. Обычно адекватно оценить запасы железа в организме можно, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина. У больных ЖДА концентрация ферритина в сыворотке крови обычно крайне низкая, а при АХЗ она может быть нормальной или даже повышенной. Причина этого — два обстоятельства: первое — повышенная концентрация ферритина в сыворотке крови отражает запасы железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы; второе — повышенная экспрессия ферритина может быть индуцирована воспалением, поскольку он относится к провоспалительным цитокинам. То есть содержание ферритина в сыворотке крови не отражает запасы железа у больных с воспалительными процессами, как это происходит у пациентов без воспаления. Что касается опухолевых и аутоиммунных заболеваний, то обычно здесь также присутствует воспалительный компонент.

Концентрация ферритина в сыворотке крови также повышается у лиц с гипертиреозом, заболеваниями печени, алкогольной болезнью и после назначения некоторых лекарств. Концентрация сывороточного железа и насыщение трансферрина железом 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, обычно значительно повышена у больных ЖДА. Также содержание рТФР (усеченного фрагмента мембранного рецептора) повышено, когда снижена доступность железа для гемопоэза [13].

Когда диагноз АХЗ установлен или предполагается с высокой степенью вероятности, ключевым вопросом становится 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-предшественниками и активирует эритропоэз, компенсируя тем самым анемию. В то же время у пациентов с функциональным железодефицитом такое назначение будет бесполезным, несмотря на то что имеются признаки нехватки железа. Ранее считалось, что это принципиально разные состояния, но в дальнейшем наступило понимание того, что они часто сочетаются (наличие функционального дефицита железа не исключает наличия истинного, и наоборот).

Здесь важнейшую 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 кишеч-

ника и гастроинтестинальных инфекций. Признаки кровопотери могут быть выявлены уже при подробном расспросе больного или его родственников. Назначенное с целью верифицировать хроническую кровопотерю обследование может помочь в этом.

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

- высокая концентрация рТФР;
- сниженное насыщение трансферрина железом;
- увеличение количества трансферрина;
- сниженные концентрации железа и ферритина в сыворотке крови.

Определение отношения содержания рТФР к логарифму концентрации ферритина в сыворотке крови может помочь установить потребность в железе для эритропоэза. Соотношение  $< 1$  предполагает АХЗ с функциональным дефицитом железа; соотношение  $> 3$  указывает на его абсолютный дефицит.

Определение количества гипохромных эритроцитов и, что еще более важно, гипохромных ретикулоцитов может быть полезно для оценки доступности железа клеткам эритропоэза, т. е. их повышенные уровни говорят о том, что железа не хватает и эритроциты работают в условиях дефицита железа. На это же может указывать снижение среднего содержания Hb в эритроците и среднего объема эритроцитов. Очень важным признаком истинного дефицита железа является снижение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках-предшественниках костного мозга при специальной окраске (по Перлсу). При обычной же окраске часто наблюдается неровность контуров клеток-предшественников 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, — эритроферрона. Установление диагноза может быть затруднено сопутствующими кровотечениями, почечной недостаточностью и влиянием медикаментов.

### **Лечение анемии хронических заболеваний**

Наличие анемии приводит к уменьшению оксигенации органов и тканей, снижению физической активности, появлению слабости и ухудшению качества жизни. Следует учитывать, что у больных с АХЗ часто встречается комплексная патология — может быть нарушена функция почек, сердца, печени и т. д. В подобных ситуациях можно говорить о взаимном отягощении имеющихся нарушений, каждое из которых вряд ли может быть излечено в отдельности. И только компенсация анемии положительно влияет на функциониру-

вание разнообразных органов и систем. Напротив, у части больных с АХЗ концентрация Hb ниже 80 г/л ассоциируется с большей в 2 раза вероятностью смерти, чем при Hb 100–110 г/л. Компенсация анемического синдрома (нормализация Hb) приводит к улучшению качества жизни и уменьшению риска смерти. У пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих полихимиотерапию, значительно улучшается качество жизни, если проводится лечение анемии; наибольшее улучшение отмечается при Hb около 110 г/л. Когда это возможно, основой терапевтического подхода к лечению АХЗ, является лечение основного заболевания. Когда это невозможно, необходимо компенсировать анемию иначе. Можно говорить о 3 основных направлениях:

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

**Переливание компонентов крови** — широко распространенное терапевтическое вмешательство, дающее быстрый эффект. Переливания эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов абсолютно показаны пациентам с жизнеугрожающей анемией (Hb < 65 г/л). Они также могут применяться у больных с выраженной (Hb < 80 г/л) или осложненной кровотечением АХЗ.

Принято считать, что переливания крови и ее компонентов могут приводить к осложнениям иммунологического типа. Кроме того, нельзя гарантировать абсолютную защиту от возможного заражения одной из гемотрансмиссивных инфекций.

Возможность осложнений иммунологического типа основана на том, что кроме системы антигенов АВО существуют и другие (конечно, менее значимые) системы. Совмещение же гемокомпонента с донорским образцом подвержено влиянию разнообразных физических факторов (температура, влажность и т. д.). Это влияние крайне сложно нивелировать в полной мере. Диапазон возможных нежелательных иммунных реакций на применение гемокомпонентов весьма широк — от легкой крапивницы (быстро исчезающая сыпь) до анафилактического шока с вероятным летальным исходом. Переливания крови также могут нарушать 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 Hb вслед за быстрым его повышением. Существует точка зрения, согласно которой быстрое изменение степени оксигенации клеток (если речь идет о злокачественной опухоли) может приводить к опухолевой прогрессии у больных злокачественными новообразованиями. Забегая вперед, можно сказать, что эти явления отсутствуют у пациентов, получающих для коррекции анемии эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА) — рекомбинантные человеческие эритропоэтины.

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, возможны технические ошибки (объективные и субъективные) при выполнении анализов на наличие инфекций.

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

Бесспорно, частые трансфузии препаратов красной крови являются значимым фактором плохого прогноза в хирургической онкологии. Это привело к возникновению в хирургии понятия «управление кровью пациента» (patient blood management), которое состоит из 3 частей: 1) коррекция предоперационной анемии, 2) уменьшение интраоперационной кровопотери и 3) коррекция анемии в послеоперационном периоде. Здесь в 1-й и 3-й частях вполне уместно применение ЭСА.

Естественным является предположение, что более упорная анемия отражает более выраженное основное заболевание. Так, больные, получающие большое количество гемокомпонентов, имеют худший прогноз сами по себе, и трансфузии крови могут не вносить особого вклада в негативный клинический исход. Основываясь на данных, имеющихся в настоящий момент, крайне сложно определить влияние трансфузий на результат лечения у больных АХЗ, а также на течение основного заболевания [17].

**Назначение препаратов железа.** Еще недавно считалось, что лечение только железом в отсутствие железодефицита не полезно больным АХЗ. Действительно, пероральные препараты железа иногда плохо всасываются из-за ухудшения функционирования желудочно-кишечного тракта у больных АХЗ. Это особенно резко выражено у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Сейчас появились данные о том, что процесс всасывания также регулируется гепсидином. Это является основной причиной малой эффективности перорального приема железа у этих пациентов.

Более того, полагали, что терапия железом может быть вредной. Теоретически верно, что железо необходимо для жизнедеятельности пролиферирующих организмов. Так, предполагалось, что «убирание» железа от пролиферирующих микроорганизмов и опухолевых клеток — потенциально эффективная стратегия для ингибирования их роста. Также известно, что железо ингибирует активность ИФН- $\gamma$  — цитокина, иг-

рающего важнейшую роль в клеточно-опосредованных иммунных эффекторных механизмах. Роль ИФН- $\gamma$  в борьбе против клеток опухоли и микроорганизмов весьма важна. Однако реальная клиническая значимость этих, в основном теоретических, положений неизвестна. Неясно, насколько наличие высокого уровня железа в организме предрасполагает к развитию инфекционных осложнений или же к прогрессированию опухолевого процесса. Данные об этом либо отсутствуют, либо противоречивы. И абсолютно неизвестно, о каком количестве железа в какой клинической ситуации можно говорить в свете его влияния на опухолевый рост или инфекцию.

Также предполагается, что избыточное количество железа приводит к формированию высокотоксичных гидроксид-радикалов через каталитическое действие металла. Теоретически это может вызвать повреждение тканей и увеличить риск острых сердечно-сосудистых заболеваний. Однако невозможно установить, какое количество железа у конкретного больного будет действительно вредным.

Есть указания на то, что терапия железом дает умеренный иммуносупрессивный эффект (опять же без конкретной оценки его клинической значимости). Однако именно из-за иммуносупрессивного действия терапия железом может быть полезна у больных АХЗ с аутоиммунным компонентом. Путем ингибирования образования ФНО- $\alpha$  железо может уменьшать активность болезни при ревматоидном артрите и в терминальной стадии некоторых заболеваний почек. При этом железо абсолютно необходимо для основных процессов клеточного метаболизма и обязательно должно включаться в терапию АХЗ с признаками дефицита железа. Внутривенное железо должно назначаться больным, у которых отсутствует ответ на ЭСА и подозревается дефицит железа. Характерно, что железо быстрее утилизируется клетками эритрона, чем микроорганизмами при хронических воспалительных заболеваниях; Hb повышается без роста числа инфекционных осложнений [18, 19].

«Искусственный» железодефицит может развиваться при применении ЭСА. Усиленный эритропоэз увеличивает и потребность в железе. Установлено, что парентеральная терапия железом гораздо эффективнее, чем пероральная, у больных раком, получающих химиотерапию. Скорее всего, это верно для абсолютного большинства пациентов с АХЗ. Накопленные в последние годы сведения позволяют ввести понятие *гепсидинового барьера*, т. е. определить состояния внутри большой группы АХЗ с повышенным уровнем гепсидина и, как следствие (в совокупности с другими факторами), невсасыванием железа из желудочно-кишечного тракта. Однако попытки преодоления этого барьера продолжаются, в частности появились препараты железа, в которых металл интегрирован в липосомы. Есть сведения о том, что такие препараты способны преодолевать гепсидиновый барьер [20, 21].

Обобщая комплекс вопросов о лечении препаратами железа больных АХЗ, можно заключить, что они скорее полезны, даже если признаки дефицита железа неочевидны. Вред же их не определен конкретно, а существующие данные не позволяют определить противопоказания к попытке ферротерапии у пациентов этой группы, кроме тех, у которых есть признаки перегрузки железом. При этом нет смысла использовать пероральное железо (возможно, за исключением липосомального). Необходимо применять парентеральные препараты, эффективность которых зачастую весьма высока. Современные железосодержащие комплексы удобны тем, что можно ввести требуемую дозу металла за 1–2 инфузии и долгое время контролировать анемию.

#### **Человеческие рекомбинантные эритропоэтины (ЭСА).**

ЭСА были впервые синтезированы генноинженерным способом в 80 годах прошлого века. С химической точки зрения ЭСА представляет собой гликопротеин, состоящий из белковой и углеводной частей, общей молекулярной массой 30 кДа. Белковая часть является полипептидом, состоящим из 165 аминокислотных остатков и полностью идентичным нативному эритропоэтину. Углеводная часть молекулы может быть различной, что предполагает разные механизмы взаимодействия с рецептором и, как следствие, неодинаковую биологическую активность молекул. ЭСА-альфа по сравнению с другими ЭСА обладает меньшей степенью гликозилирования, схожей с нативным гормоном, что определяет его более высокое сродство к рецепторам эритропоэтина и короткий период полувыведения.

Необходимость коррекции АХЗ не вызывает сомнения. Во-первых, повышение Hb тесно связано с качеством жизни пациентов, а во-вторых, улучшает течение основного заболевания. Многочисленными исследованиями подтверждено, что риск смерти у больных с АХЗ возрастает параллельно с углублением анемии. Для пациентов со злокачественными новообразованиями также верно положение, что анемия, ухудшая оксигенацию опухоли, вызывает образование в ней новых сосудов (неоангиогенез). Это, в свою очередь, является важнейшим фактором опухолевого роста.

Рекомендуемая стартовая доза ЭСА — 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, с возможностью увеличения дозы до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю в последующие 4 нед у не ответивших пациентов. Классическим является режим 10 000 МЕ 3 раза в неделю. Это позволяет мониторировать ответ на лечение, вовремя отменяя терапию (опасность тромбогенности) или усиливая ее. Однако более предпочтителен режим 12 000 МЕ 3 раза в неделю, так как в этом случае общая недельная доза ближе к целевой — 40 000 МЕ. Возможен альтернативный режим введения ЭСА — 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ для взрослых пациентов с возможным увеличением до 60 000 МЕ. Продолжение терапии ЭСА при отсутствии ответа через 6–8 нед, вероятно, не является выгодным. Не ответившие пациенты должны исследоваться с целью выявления прогрессии опу-

холи, дефицита железа и других возможных причин анемии.

Дарбэпоэтин-альфа вводится в дозе 150 мкг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз в 3 нед. Скорость ответной реакции на терапию ЭСА у пациентов с анемиями при злокачественных новообразованиях широко варьируется, однако имеется четкий дозозависимый эффект. Более подходящим является подкожное введение ЭСА, так как оно имеет предпочтительную фармакокинетику. Продолжительность лечения играет особую роль. Не стоит ожидать значимого клинического эффекта раньше, чем через 4 нед от начала лечения, обычно же – через 6 нед. При заболеваниях почек используют меньшие дозы [22, 23].

Особое значение имеет целевой уровень Hb. Существуют руководства (стандарты) авторитетных международных организаций (ASCO, ESMO, ASH, EORTC), рекомендуемые тот или иной целевой уровень Hb (обычно это 110–120 г/л, или 11–12 г/дл). Однако большинство экспертов (например, в последнем пересмотре критериев ASCO) считают целевым уровень Hb 110 г/л (11 г/дл). Он является оптимальным, так как позволяет избежать неконтролируемого роста Hb, продолжающегося после отмены препарата. У больных АХЗ избыточный Hb (особенно в сочетании с быстрым темпом нарастания) сочетается со значительным увеличением числа случаев тромбозов и тромбоэмболий, особенно часто это наблюдается у пациентов со злокачественными новообразованиями. Поэтому имеет смысл подчеркнуть разницу между традиционными ЭСА (например, эритропоэтин-альфа – Эральфон) и дарбэпоэтином-альфа. 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 Hb, который может быть чрезмерным и неуправляемым. Это крайне опасно, так как резко повышает риск тромботических осложнений. Уже введенный препарат будет действовать довольно долго, даже если появились абсолютные показания для его отмены (тромбоз). Кроме того, та же избыточная стимуляция эритроидных предшественников иногда приводит к резко выраженным оссалгиям. В частности, мы наблюдали 3 пациентов, у которых после первой инъекции дарбэпоэтина-альфа в течение 3–5 дней возникли резко выраженные костные боли, потребовавшие отмены препарата [24].

Концентрация эндогенного эритропоэтина у больных с анемиями при злокачественных новообразованиях обычно понижена. При этом имеется в виду расчетный показатель, соответствующий глубине анемии, определенный в группе пациентов с ЖДА. Соотношение существующего и ожидаемого содержания эндогенного эритропоэтина известно как индекс О/Р (ожидаемый/расчетный; норма – 1). Больные АХЗ с высокими содержанием эритропоэтина ( $> 200$  ЕД/л)

и индексом О/Р ( $> 0,9$ ) теоретически имеют низкую вероятность ответа на ЭСА. Однако определение концентрации эндогенного эритропоэтина до начала терапии ЭСА вовсе не обязательно. Это связано с тем, что предсказать наступление клинико-гематологического эффекта на основании концентрации эндогенного эритропоэтина далеко не всегда возможно. Действительно, низкое его содержание говорит о большей вероятности ответа на лечение. Однако нередко хороший ответ на применение ЭСА (в том числе полный гематологический ответ) может быть получен и у пациентов с высоким содержанием эндогенного эритропоэтина. Вероятно, это связано со способностью ЭСА преодолевать негативное действие провоспалительных цитокинов на эритропоэз. Ниже приводятся критерии ответной реакции на терапию ЭСА; характерно, что уменьшение потребности в гемотрансфузиях трактуется как позитивный ответ на применение препарата.

Полная ответная реакция:

- нормализация гематокрита.

Значительная (неполная) ответная реакция (все критерии):

- отсутствие необходимости в трансфузиях;
- повышение гематокрита  $\geq 6$  %;
- достигнутый гематокрит  $\geq 30$  %.

Незначительная ответная реакция (любой из критериев):

- уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50 %;
- повышение гематокрита  $\geq 6$  %, но гематокрит  $< 30$  %;
- достигнутый гематокрит  $\geq 30$  %, но повышение гематокрита  $< 6$  %.

Хорошо известен позитивный эффект ЭСА в отношении коррекции анемии. Действие же на основное заболевание и на другие биологические процессы, кроме эритропоэза, изучено хуже. Однако известно, что ЭСА проявляют иммуномодулирующий эффект путем влияния на целый ряд цитокинов. Так, у больных с терминальной почечной недостаточностью длительное лечение ЭСА снижает уровень ФНО- $\alpha$ . При этом у пациентов, хорошо ответивших на ЭСА, в сравнении с плохо ответившими уменьшен уровень ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Эти эффекты ЭСА могут быть полезны, например, при ревматоидном артрите. Показано, что комбинированное лечение ЭСА и железом не только повышает Hb, но и уменьшает активность основного заболевания.

Назначение препаратов железа совместно с ЭСА вызывает традиционные вопросы. Понятно, что оно необходимо при наличии признаков дефицита железа, но даже если эти признаки неочевидны, попытка применения таких препаратов все равно оправданна. Однако по современным представлениям это должны быть препараты железа для внутривенного введения. Так, по некоторым данным, назначение препаратов железа *per os* не увеличивает эффективность ЭСА. В то же время внутривенное

их назначение увеличивает частоту и скорость наступления ответа, улучшает качество жизни и позволяет снизить дозы ЭСА, необходимые для достижения целевого уровня Hb.

Известно, что рецепторы к эритропоэтину найдены на некоторых опухолевых клетках (при раке шейки матки, молочной железы и др.), однако их биологическая роль не вполне ясна. Не совсем понятно, функционируют ли они, а если да, то как. Также непонятно, могут ли ЭСА эффективно взаимодействовать с этими рецепторами. Так, 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 рецепторы к эритропоэтину и эндогенный эритропоэтин выполняют функцию регуляторов клеточной гипоксии. У этих пациентов высокая экспрессия рецепторов к эритропоэтину 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. Эти результаты суммированы в 2 больших работах. В первой из них проанализированы результаты 53 клинических исследований, в которых приняли участие 13 933 пациента. Оказалось, что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но эти отличия не были статистически достоверны. Второе исследование показало похожие результаты. Примечательно, что часть включенных в метаанализ клинических исследований продемонстрировали ухудшение выживаемости в группе пациентов, получавших ЭСА, а часть — улучшение; количество этих исследований примерно равное. Отдельные исследования, опубликованные после того, как стали известны результаты метаанализа, не смогли подтвердить отрицательное влияние факта применения ЭСА на исход заболевания [25–27].

Метаанализ большого количества исследований используется все чаще, и его результаты обычно становятся предметом широкой дискуссии. Однако несмотря на то, что статистический инструментарий непрерывно совершенствуется, продолжает вызывать сомнения подход, в котором делается попытка обобщить результаты исследований разных контингентов больных. Кроме того, что контингенты различны, сами исследования имеют разные цели и задачи и изначально используют разную методологию. Поэтому оценка результатов таких исследований затруднительна и напоминает анекдотичную ситуацию с анализом средней температуры всех пациентов в больнице. Вероятно, имеет смысл анализировать исследования в схожих группах пациентов, даже если эти группы будут существенно меньше.

Пожалуй, действительно жизнеугрожающим является 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 показателей красной крови. Для принятия решения о назначении ЭСА важную роль играют следующие факторы, указывающие на потенциальный риск тромботических осложнений: наличие тромбозов или эмболий в анамнезе, продолжительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикоидов. При наличии даже одного из этих факторов применение ЭСА возможно лишь с осторожностью [28].

Обобщая сказанное, приведем необходимый перечень данных, которыми должен располагать врач перед назначением ЭСА. Необходимо иметь результаты полного клинического анализа крови (включая число ретикулоцитов) в совокупности (в идеале) с данными миелограммы. Требуется (если необходимо) оценить обмен железа, содержание витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке крови, выявить возможную кровопотерю и нарушение функции почек. Полезным будет проверить результаты пробы Кумбса (особенно у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями) и концентрацию непрямого билирубина, а также оценить риск тромбозов, как указано выше. Следует подчеркнуть, что не всегда и не все вышеперечисленные тесты являются абсолютно необходимыми. Решение о назначении ЭСА принимает только лечащий врач.

Таким образом, ЭСА эффективны для коррекции анемии и улучшения качества жизни больных с АХЗ. При этом целевой уровень Hb не должен быть выше 110 г/л (11 г/дл). Отсутствуют убедительные данные о том, что применение ЭСА может стимулировать основное заболевание у больных со злокачественными новообразованиями. В то же время возможно увеличение чувствительности клеток опухоли к химиолучевому воздействию вследствие терапии ЭСА. Определение концентрации эндогенного эритропоэтина до начала терапии ЭСА не обязательно и имеет лишь вспомогательное значение. По-видимому, препараты железа для внутривенного введения показаны большей части больных с АХЗ.

Следует учитывать, что функция эритропоэтина 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 Hb.

#### **Анемии при гемобластозах: этиология, патогенез, пути коррекции**

Анемия является частым осложнением у пациентов с гемобластозами. Существует несколько основных

механизмов, лежащих в основе развития анемического синдрома. У больных с гемобластами, сопровождающимися поражением костного мозга, возможно вытеснение эритроидного пула клетками опухоли. Разумеется, интенсивная и длительная полихимиотерапия также угнетает образование клеток красной крови. Кроме того, достаточно часто могут играть роль механизмы, присущие АХЗ: увеличение количества про- и противовоспалительных цитокинов, задержка всасывания железа в кишечнике и высвобождения его макрофагами, а также сниженная продукция эритропоэтина. Таким образом, врач-гематолог должен иметь в виду, что патогенез анемии у пациента с гемобластом является сложным и многокомпонентным. Возможно участие патогенетических механизмов всех 3 групп анемий. Кроме того, длительные и частые госпитализации пациентов с заболеваниями системы крови, а также необходимость мониторинга лечебного процесса и неизбежное в подобных ситуациях частое взятие небольших количеств крови в целях последующего анализа приводят к ятрогенному железодефициту. В то же время медикаментозная терапия может способствовать дефициту витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты.

**Способы коррекции анемии в гематологическом стационаре.** Традиционным способом коррекции анемии в гематологических отделениях являются гемотрансфузии (эритроцитарная масса, отмытые эритроциты). Однако у некоторых групп пациентов с заболеваниями системы крови может быть поставлен вопрос о применении ЭСА. Прежде чем рассмотреть этот вопрос, необходимо обозначить группу заболеваний, при которых такое лечение противопоказано. Прежде всего, это хронические лейкозы миелоидной направленности (хронический миелолейкоз, эссенциальная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия). Противопоказание является следствием того, что клетки эритроидного ряда и предшественники миелопоэза весьма близки и имеют схожий рецепторный аппарат. Теоретически возможно стимулирующее влияние ЭСА на патологический клон при перечисленных выше заболеваниях. Однако следует подчеркнуть, что ни экспериментального, ни клинического подтверждения этой гипотезы не существует.

Отчасти предположение о схожести рецепторного аппарата клеток-предшественников эритроидного ростка с опухолевым клоном может быть применено к острым лейкозиям; кроме того, пациенты с острой лейкозией обычно получают массивную полихимиотерапию с резко выраженным ингибирующим действием на все ростки гемопоэза, поэтому весьма вероятна ситуация, когда для действия ЭСА не окажется клеток-мишеней. Однако нами установлена относительная эффективность применения ЭСА даже у больных, подвергающихся аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток (имеются в виду пациенты с множественной миеломой и злокачественными лимфомами). Применение ЭСА привело к восстановле-

нию уровня Hb у реципиентов аутологичных стволовых клеток быстрее, чем в контрольной группе [29].

Весьма противоречивой является ситуация применения ЭСА у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС). С одной стороны, приведенный выше теоретический посыл об общем рецепторном аппарате клеток-предшественников эритропоэза и клеток злокачественного клона здесь абсолютно верен. Однако, как и в ситуации с острыми лейкозиями, экспериментальные и клинические проявления влияния ЭСА на опухолевый клон отсутствуют либо являются спорными и неполными. Кроме того, необходимо иметь в виду, что собственно анемия (дефицит Hb и клеток красной крови) — главный фактор, отвечающий за страдания этой большой группы пациентов. Поэтому попытки применить ЭСА у больных МДС являются регулярными, однако успех наблюдается далеко не всегда. Суммируя результаты этих попыток, можно сказать, что успех отмечается лишь у 20–40 % больных. При этом наилучшие результаты получены у пациентов с рефрактерной анемией и с рефрактерной анемией с избытком кольцевидных сидеробластов (до 44 % из них ответили на терапию). Наихудшие же результаты получены у больных с формами МДС, сопровождающимися бластом. Вероятно, не следует пытаться применять у таких пациентов препараты ЭСА, то же относится к группе больных с обнаруженными цитогенетическими аномалиями. В то же время попытка применения такой терапии у пациентов с рефрактерной анемией и с рефрактерной анемией с избытком кольцевидных сидеробластов, безусловно, оправдана, так как в случае успеха решает все проблемы больного (пациент обычно, кроме анемического синдрома, не страдает ничем). В случае же неуспеха можно будет проводить гемозаместительную терапию. МДС — единственная группа заболеваний, в которой перед назначением ЭСА необходимо проверить концентрацию эндогенного эритропоэтина — препараты не назначаются при концентрации выше 500 МЕ/мл [30–33].

Целевой группой гематологических больных для назначения препаратов ЭСА являются пациенты с лимфомами (как с лимфомой Ходжкина, так и с неходжкинскими) и множественной миеломой. Если наличие анемии не связано с гемолизом, а также с нехваткой витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты или железа, лечение успешно более чем у 50 % пациентов. Если же связано — перечисленные выше дефициты легко устранимы. Дозы и режимы введения препаратов ЭСА подробно описаны выше и применимы в гематологической практике. В настоящее время оптимальным представляется режим 12 000 МЕ 3 раза в неделю, поскольку позволяет эффективно мониторировать терапию и быстро достигать ответа на лечение.

Гемозаместительная терапия применяется у всех пациентов, у которых неприменимо или неэффективно лечение ЭСА. При этом необходимо помнить о наличии гемотрансмиссивных инфекций (гепатиты, вирус имму-

нодефицита человека и др.) и учитывать возможность трансфузионных реакций. Длительные трансфузии приводят к избытку железа в организме, который потенци-

ально опасен для органов и систем (печень, сердце и др.). У подобных больных проводится хелаторная терапия с целью связывания и элиминации железа (деферазирокс).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. М.: Бино, 1997. 560 с. [Vud M.E., Bann P.A. Secrets of hematology and oncology. Moscow: Binom, 1997. 560 p. (In Russ.)].
2. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 415 с. [Hematology guide. Ed. by A.I. Vorob'ev. Vol. 3. Moscow: Newdiamed, 2005. 415 p. (In Russ.)].
3. Новик А.А., Богданов А.Н. Анемия (от А до Я). Руководство для врачей. СПб.: Нева, 2004. 250 с. [Novik A.A., Bogdanov A.N. Anemia (A to Z). Medical guidelines. St. Petersburg: Neva, 2004. 250 p. (In Russ.)].
4. Болезни крови пожилых. Под ред. М.Дж. Дэнхэма, И. Чанарина. М.: Медицина, 1989. 480 с. [Blood disorders in the elderly. Ed. by M.J. Denhem, I. Chanarin. Moscow: Meditsina, 1989. 480 p. (In Russ.)].
5. Павлов А.Д., Моршачова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. 299 с. [Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Moscow: GEOTAR-media, 2011. 299 p. (In Russ.)].
6. Шифман Ф.Дж. Патофизиология крови. М.: Бино; СПб.: Невский диалект, 2000. 451 с. [Shiffman F.J. Blood pathophysiology. Moscow: Binom; St. Petersburg: Nevskiy dialekt, 2000. 451 p. (In Russ.)].
7. Cartwright G.E., Wintrobe M.M. The anemia of infection: a review. *Adv Intern Med* 1952;5:165–226.
8. Arezes J., Nemeth E. Hepsidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015;37 Suppl 1:92–8.
9. Jurado R.L. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25(4):888–95.
10. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783–8.
11. 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(7):4596–601.
12. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113(9):1251–3.
13. Park S., Jung C.W., Kim K. et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Blood* 2015;6(40):42803–12.
14. Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C. et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84(4):1056–63.
15. Schilling R.F. Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med* 1991;115(7):572–3.
16. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011–23.
17. 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.
18. Steinmetts T., Tschechne B., Harlin O. et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in treatment of cancer- and chemotherapy-associated anemia. *Ann Oncol* 2013;24(2):475–82.
19. 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(11):3068–70.
20. Brissot P., Ropert M., Lee L.C., Loreal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(3):403–10.
21. Tarantini G., Brilli E., Giordano G., Torelli A. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepsidin release during inflammation: *in vitro* study. *Blood* 2015;126:4563–5.
22. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116(20):4045–59.
23. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:36–40.
24. Дрозд М.В., Ермолин В.В., Рукавицын О.А. и др. Болевой синдром (оссалгии) на фоне применения стимуляторов эритропоэза: случайность или побочный эффект? В сб.: Тезисы Всероссийской юбилейной конференции ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. М., 2010. С. 207–8. [Drozd M.V., Ermolin V.V., Rukavitsyn O.A. et al. Pain (ossalgia) during treatment with erythropoiesis stimulants: a coincidence or a side effect? In: Abstract book of Russian Anniversary Conference of N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital. Moscow, 2010. Pp. 207–8. (In Russ.)].
25. 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(9674):1532–42.
26. 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(2):301–15.
27. 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(3):163–8.
28. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. *Am Soc Clin Oncol Ed Book*. 2005. Pp. 748–57.
29. Дрозд М.В. Анемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями: патогенетические особенности и возможности терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Drozd M.V. Anemia in patients with lymphoproliferative diseases: pathogenetic features and therapy options. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2007. (In Russ.)].
30. Aul C., Bowen D.T., Yoshida Y. Pathogenesis, ethiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematologica* 1998;83(1):71–86.
31. Geary C.C., Marsh J.C., Gordon-Smith E.C. Hypoplastic myelodysplasia (MDS). *Br J Haematol* 1996;94(3):579–84.
32. 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. *Eur J Haematol* 1999;62(1):19–26.
33. 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(10):1264–73.