

# Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований)

В.Т. Сахин<sup>1</sup>, Е.Р. Маджанова<sup>1</sup>, Е.В. Крюков<sup>2</sup>, С.П. Казаков<sup>2</sup>, О.А. Рукавицын<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России;

Россия, 142110 Московская область, Подольск, ул. Маштакова, 4;

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная площадь, 3

**Контакты:** Валерий Тимофеевич Сахин SahinVT@yandex.ru

В обзоре приведены данные, касающиеся новых важных аспектов патогенеза и лечения анемии хронических заболеваний. Продемонстрирован сложный многокомпонентный генез этой анемии, в основе которого лежат нарушения обмена железа, повреждение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина. Показано значение гемотрансфузий, препаратов железа и эритропоэз-стимулирующих агентов в лечении пациентов с анемией хронических заболеваний. Установлено, что данные по безопасности этих методик достаточно противоречивы, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с целью разработки единых принципов диагностики и лечения этой анемии. Представлены собственные результаты сравнительного анализа концентрации интерлейкина (ИЛ) 6, 10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией и без таковой, а также корреляционного анализа для оценки их влияния на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина. Исследованы данные 63 пациентов со II–IV стадиями заболевания. У пациентов с анемией в сравнении с контрольной группой более высокие уровни ИЛ-6 (41,5 (3,8–31,1) и 7,1 (0,00–9,40), пг/мл), ФНО-α (58,6 (36,1–81,1) и 8,25 (1,3–13,6) пг/мл) и ИЛ-10 (18,3 (4,5–14,4) и 0,9 (0,3–5,5) пг/мл соответственно),  $p < 0,05$ . Для ИЛ-6 выявлена корреляция с эритроцитами ( $r = -0,55$ ), гемоглобином ( $r = -0,52$ ); для ФНО-α – корреляция с эритроцитами ( $r = -0,74$ ), гемоглобином ( $r = -0,69$ ); для ИЛ-10 – корреляция с гемоглобином ( $r = -0,74$ ) и эритроцитами ( $r = -0,6$ ). Полученные результаты подтверждают важное значение этих цитокинов в генезе анемии у больных со злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** анемия хронических заболеваний, гепцидин, провоспалительные цитокины

**Для цитирования:** Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). Онкогематология 2018;13(1):45–53.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53

## Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research)

V.T. Sakhin<sup>1</sup>, E.R. Madzhanova<sup>1</sup>, E.V. Kryukov<sup>2</sup>, S.P. Kazakov<sup>2</sup>, O.A. Rukavitsin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>1586 Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation;

4 Mashtakova St., Podolsk, Moscow region 142110, Russia;

<sup>2</sup>Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; 3 Gospitalnaya square, Moscow 105229, Russia

The review contains data on new important aspects of the pathogenesis and treatment of anemia of chronic diseases. The complex multicomponent genesis of this anemia is shown, which is based on the disturbances in iron metabolism, damage of proliferation and differentiation of erythropoiesis cells, a decrease in the synthesis and biological activity of erythropoietin. The value of blood transfusions, iron preparations and erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of patients with anemia of chronic diseases is shown. It is established that the safety data of these methods are quite contradictory, further studies are needed in this direction with the aim of developing uniform principles for the diagnosis and treatment of this anemia. Comparative analysis results of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) concentration in patients with malignant neoplasms with anemia and without it are presented, as well as correlation analysis for evaluation their influence on the number of erythrocytes and hemoglobin concentration. Sixty three patients with stage II–IV disease were examined. In patients with anemia, compared with the control group, higher levels of IL-6 (41.5 (3.8–31.1) and 7.1 (0.00–9.40) pg/ml), TNF-α (58.6 (36.1–81.1) and 8.25 (1.3–13.6) pg/ml) and IL-10 (18.3 (4.5–14.4) and 0.9 (0.3–5.5) pg/ml) were revealed ( $p < 0.05$ ). For IL-6, there was a correlation with erythrocytes ( $r = -0.55$ ), hemoglobin ( $r = -0.52$ ); for TNF-α, a correlation with erythrocytes ( $r = -0.74$ ), hemoglobin ( $r = -0.69$ ) was revealed; for IL-10, there was a correlation with hemoglobin ( $r = -0.74$ ) and erythrocytes ( $r = -0.6$ ). The results confirm the importance of these cytokines in the genesis of anemia in cancer patients.

**Key words:** anemia of chronic diseases, hepcidin, pro-inflammatory cytokines

**For citation:** Sakhin V. T., Madzhanova E. R., Kryukov E. V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):45–53.

## Введение

Анемия хронических заболеваний (АХЗ), также называемая анемией хронического воспаления, — наиболее распространенный вид анемии у госпитализированных пациентов [1] и 2-я по распространенности после железодефицитной анемии (ЖДА) [2–4]. АХЗ развивается у пациентов, у которых их текущая болезнь вызывает активный иммунный или воспалительный ответ, что приводит к уменьшению поглощения железа на разных участках, но не у пациентов, у которых их болезнь или ее лечение напрямую вызывает анемию, как это наблюдается при некоторых злокачественных новообразованиях и при лечении цитотоксическими препаратами [5]. В разных работах приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения (от 30 до 90 %), однако можно предположить, что этот показатель может достигать 100 %, если заболевание и сопутствующее ему лечение будут продолжаться достаточно долго. Также частота АХЗ увеличивается с возрастом, затрагивая до 77 % пожилых людей [3, 5]. Об АХЗ можно думать при наличии у пациента длительно текущего инфекционно-воспалительного, опухолевого или аутоиммунного процесса. Все приведенные выше факты свидетельствуют о сложном и мультифакторном патогенезе этой анемии, в основе которого лежат нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли — ФНО, интерлейкины — ИЛ), нарушения в метаболизме железа [6, 7]. Анемия существенноотяжеляет течение патологических процессов, с которыми сочетается [8, 9], а также способствует снижению работоспособности, функциональной активности, когнитивной функции [10] и выживаемости [11]. От эффективного лечения анемии зависят быстрота нормализации состояния больного, а также успех в лечении других заболеваний.

**Основные моменты патогенеза АХЗ. Обмен 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. В свободном виде железо практически не встречается, связываясь на конкретном этапе циркулирования в организме с определенным белком. Наибольшую роль в обмене железа играют ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор. Ферритин

необходим для накопления и хранения запасов железа. В физиологических условиях (но далеко не всегда у больных АХЗ!) количество ферритина соотносится с количеством железа в организме (чем больше ферритина, тем больше железа). Трансферрин служит для транспортировки железа в ткани, испытывающие в нем потребность, синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина). Трансферрин переносит железо как попавшее в организм с пищей, так и высвобожденное из депо (макрофагов). Для транспортировки железа в клетку из его комплекса с трансферрином необходим трансферриновый рецептор, связывающий трансферрин. 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. Синтезируемый печенью гормон гепцидин — основной циркулирующий в крови регулятор всасывания железа и распределения его в тканях [6]. В последнее время все больше внимания уделяется исследованию дефицита железа у больных с АХЗ. Установлено, что уровень растворимого рецептора к трансферрину значимо выше в группе онкологических пациентов и это повышение имеет большее значение в сравнении с увеличением уровня С-реактивного белка, гепцидина, ферритина и трансферринового рецептора в этой группе больных [12]. Гепцидин контролирует основные пути поступления железа в плазму, вызывая деградацию белка ферропортина, транспортера железа в энтероцитах, утилизацию железа макрофагами и стимуляцию высвобождения железа, хранящегося в гепатоцитах. Его концентрация отрицательно коррелирует с доступностью железа для клеток организма (чем больше экспрессия гепцидина, тем железо менее доступно) [6]. Гепцидин регулирует содержание железа в плазме, но верно и наоборот — экспрессия гепцидина регулируется количеством железа в организме, а вернее — потребностью в нем. Уровень гепцидина также регулируется гормоном эритроферроном, членом суперсемейства ФНО-α, синтезируемым созревающими эритроблантами. Он ингибирует продукцию гепцидина при повышенной потребности в железе для синтеза гемоглобина [13].

Повышенный уровень гепцидина приводит к недостатку железа для синтеза гемоглобина у пациентов с различными типами анемий. Необходимо отметить, что с физиологической точки зрения увеличение уровня гепцидина следует расценивать как защитный

механизм, так как уменьшается концентрация железа, металла необходимого для роста патогенных бактерий и раковых клеток.

Исключительная важность взаимодействия в комплексе гепцидин–ферропортин стала причиной выделения нового патофизиологического феномена, который был назван «ось гепцидин–ферропортин». Это стало поводом к выделению целой группы заболеваний, связанных с осью гепцидин–ферропортин. Насколько оправдано такое выделение, покажет время [12, 14, 15].

**Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза** — следующий (за нарушениями обмена железа) важнейший фактор развития АХЗ. Микробная инвазия, злокачественные новообразования и аутоиммунные расстройства активируют CD3-Т-лимфоциты и макрофаги, которые секретируют цитокины — интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ) из Т-клеток, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 из моноцитов [7, 16]. ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 обладают проапоптотическими эффектами в отношении клеток-предшественников эритропоэза — эритроидных бурст- и колониеобразующих единиц. Кроме того, эти же цитокины вызывают снижение экспрессии рецептора к эритропоэтину, а также нарушают синтез эритропоэтина, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне ограниченной доступности железа для эритропоэза, приводят к ингибции пролиферации эритроидных предшественников. Предполагается, что ИЛ-6 является наиболее важным цитокином, опосредующим патогенез АХЗ [17]. ИЛ-6 — мощный ингибитор ФНО- $\alpha$  и индуктор транскрипции ферритина, способствующий удержанию и хранению железа в пределах ретикуло-эндотелиальных клеток. ИЛ-6 также ингибирует эритропоэз через другие пути, не участвующие в ингибировании абсорбции и усвоения железа [18]. Он подавляет экспрессию гена *SLC4a1* в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез гемоглобина [7]. Кроме того, ИЛ-6, так же как ИЛ-22 и активин В, увеличивает экспрессию гепцидина [19].

Белки острой фазы воспаления могут эффективно связывать трансферрин и ингибировать опосредованный трансферрином захват железа эритроидными предшественниками. Таким образом, блокируется их пролиферация и дифференцировка. Антипролиферативный эффект в отношении эритропоэза описан и для ферритина; механизм эффекта не вполне ясен, но это может быть связано с доступностью железа эритроидным предшественникам. Кроме того, у больных 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.

**Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина** — 3-й фактор развития АХЗ. Как пра-

вило, уровень эндогенного эритропоэтина неадекватен степени анемии у больных АХЗ. К тому же биологический ответ на гипоксию у больных АХЗ искажен. Это лишь косвенно связано с изменениями в гомеостазе железа. Основной причиной является способность цитокинов, бактериальных полисахаридов, ИФН- $\gamma$  [20] индуцировать образование оксида азота и свободных радикалов кислорода, которые уменьшают экспрессию эритропоэтина [21]. Образующиеся активные формы кислорода ингибируют факторы транскрипции, индуцирующие эритропоэтин, а также повреждают клетки, продуцирующие эритропоэтин. Этот механизм, приводящий к уменьшению синтеза эритропоэтина, подтвержден в экспериментальных исследованиях (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 [3, 22, 23].

#### Диагностика анемии хронических заболеваний

Обычно АХЗ — нормохромная и нормоцитарная, легкой или средней степени тяжести. Уровень гемоглобина редко опускается ниже 70 г/л. В случае уменьшения показателя гемоглобина <70 г/л необходим тщательный поиск других причин потери или разрушения эритроцитов.

Основой диагностики является наличие у пациента длительно текущего хронического заболевания. Обычно природа его — опухолевая, инфекционно-воспалительная или аутоиммунная. Если это заболевание отсутствует, диагноз АХЗ маловероятен.

Достаточно часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА, основой которой является оценка обмена железа. Оценить запасы железа в организме можно, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина. У больных ЖДА уровень ферритина обычно крайне низкий, у больных АХЗ он может быть нормальным или даже повышенным. Повышенный уровень ферритина отражает запасы железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и может быть следствием воспаления, поскольку ферритин относится к белкам острой фазы. Концентрация сывороточного железа и насыщение трансферрина могут быть снижены как при ЖДА, так и при АХЗ, и не играют большой роли в дифференциальной диагностике.

Напротив, концентрация трансферрина, нормальная или низкая у больных АХЗ, обычно значительно повышена у больных ЖДА. Также уровень растворимого рецептора трансферрина (усеченного фрагмента мембранного рецептора) повышен, когда доступность железа для гемопоэза снижена [12].

В таблице обобщены различия в показателях обмена железа при АХЗ, ЖДА и при сочетании этих нарушений.

Различия в показателях обмена железа у пациентов с анемией хронических заболеваний, железodefицитной анемией и с сочетанием этих нарушений  
Differences in iron metabolism in patients with anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia and a combination of two anemias

Показатель Parameter	АХЗ ACD	ЖДА IDA	АХЗ + ЖДА ACD + IDA
Уровень железа Iron level	Пониженный Reduced	Пониженный Reduced	Пониженный Reduced
Уровень трансферрина Transferrin level	Пониженный или нормальный Reduced or normal	Повышенный Increased	Пониженный Reduced
Насыщение трансферрина Transferrin saturation	Уменьшено Reduced	Уменьшено Reduced	Уменьшено Reduced
Уровень ферритина Ferritin level	Нормальный или повышенный Normal or increased	Пониженный Reduced	Пониженный или нормальный Reduced or normal
Уровень растворимого рецептора трансферрина Soluble transferrin receptor level	Нормальный Normal	Повышенный Increased	Нормальный или повышенный Normal or increased
Отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина The ratio of transferrin receptor to the logarithm of ferritin	Низкое (<1) Low (<1)	Высокое (>2) High (>2)	Высокое (>2) High (>2)
Уровень цитокинов Cytokines level	Повышенный Increased	Нормальный Normal	Повышенный Increased

**Примечание:** АХЗ — анемия хронических заболеваний, ЖДА — железodefицитная анемия.

**Note:** ACD — anemia of chronic diseases, IDA — iron deficiency anemia.

Когда диагноз АХЗ установлен или предполагается с высокой степенью вероятности, ключевым вопросом является 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 дефицитом железа такое назначение будет бесполезным, несмотря на то что имеются признаки нехватки железа. Ранее считалось, что это принципиально разные состояния, но в дальнейшем пришло понимание того, что эти 2 дефицита часто сочетаются (наличие функционального не исключает наличия истинного, и наоборот). 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 кишечника 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): высокий уровень растворимого рецептора к трансферрину, сниженное насыщение трансферрина, увеличе-

ние количества трансферрина, сниженные количества железа и ферритина сыворотки крови.

О нехватке железа для работы эритрона также свидетельствует уменьшение количества гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, снижение среднего содержания гемоглобина 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 гепцидина. 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, также активно участвующего в эритропоэзе и регуляции обмена железа, — эритроферрона. Установление диагноза затрудняется сопутствующими кровотечениями, почечной недостаточностью и эффектами медикаментов.

**Лечение анемии хронических заболеваний.** 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** остается важным краткосрочным терапевтическим вмешательством, дающим быстрый эффект, и абсолютно показано пациентам с жизнеугрожающей анемией (гемоглобин  $<65$  г/л), ассоциирующейся с декомпенсацией сердечной деятельности. Оно также может применяться у больных АХЗ с выраженной анемией (гемоглобин  $<80$  г/л) или при АХЗ, осложненной кровотечением. Однако длительные трансфузии ассоциируются с увеличением летальности главным образом вследствие перегрузки железом, а также развития осложнений иммунологического типа [24]. Также нельзя гарантировать абсолютную защиту от возможного заражения одной из гемотрансмиссивных инфекций.

Также 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.

Естественным является предположение, что более упорная анемия отражает более выраженное основное заболевание. Так, больные, получающие большое количество гемокомпонентов, объективно имеют худший прогноз, и трансфузии крови могут не вносить особого вклада в негативный клинический исход. Основываясь на данных, которые доступны сейчас, крайне сложно определить влияние трансфузий на результат лечения у больных АХЗ, а также на течение основного заболевания [25].

**Назначение препаратов железа.** Еще недавно считалось, что лечение только железом при отсутствии железодефицита не приносит пользы больным АХЗ. Действительно, пероральные препараты железа иногда плохо всасываются из-за ухудшения функционирования ЖКТ у больных АХЗ. Это особенно резко выражено у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Также лечение препаратами железа может быть не очень эффективным при АХЗ в связи с развитием функционального, а не абсолютного дефицита железа.

Высказывается и мнение о вреде терапии препаратами железа. Установлено, что железо необходимо для роста некоторых патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток. Подтверждено тормозящее влияние железа на иммунную систему посредством подавления ИФН- $\gamma$  опосредованных путей [24, 26]. Кроме того, железо способствует образованию гидроксильных радикалов, вызывающих деструкцию тканей и эндотелия.

Однако реальная клиническая значимость этих в основном теоретических положений неизвестна. Неизвестно, о каком количестве железа в какой клинической ситуации можно говорить в свете его влияния на опухолевый рост и инфекцию, а также на образование клинически значимого уровня гидроксильных радикалов.

Внутривенное железо должно назначаться больным, у которых отсутствует ответ на эритропоэстимулирующие агенты (ЭСА) и у которых подозревается дефицит железа. Характерно, что железо быстрее утилизируется клетками эритрона, чем микроорганизмами, при хронических воспалительных заболеваниях; уровень гемоглобина растет без роста числа инфекционных осложнений [27, 28].

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 гепцидинового барьера, т. е. определить состояния внутри большой группы АХЗ с повышенным уровнем гепцидина (в совокупности с другими факторами) и, как следствие, не всасыванием железа из ЖКТ. Однако попытки преодоления этого барьера продолжаются, в частности появились препараты железа, где металл интегрирован в липосомы. Есть сведения о том, что такие препараты способны преодолевать гепцидиновый барьер [29, 30].

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 за исключением 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).** Эритропоэтин стимулирует пролиферацию эритроидных предшественников, эритроцитарных бурстобразующих единиц, посредством его действия на костный морфогенетический белок [31, 32] и сигнальный путь JAK-STAT5. В гепатоцитах костный морфогенетический белок связывается с гемоувелином, который действует как его сигнальный компонент и индуцирует экспрессию гепцидина с последующим уменьшением поглощения железа [32]. Индукция сигнального пути JAK-STAT способствует уменьшению провоспалительных эффектов гепцидина за счет ингибирования продукции ИЛ-6 моноцитами [33].

Механизм действия ЭСА включает уменьшение антипролиферативного эффекта провоспалительных цитокинов, а также стимуляцию поглощения железа и синтеза гема в эритроидных предшественниках. ЭСА следует использовать в сочетании с железом, а целевым уровнем гемоглобина следует считать 11–12 г/дл. Предыдущие исследования показали, что достижение

более высокого уровня гемоглобина связано с более плохим результатом лечения и значительным увеличением числа тромбозов и эмболий. Особенно часто это наблюдается у пациентов со злокачественными новообразованиями. Однако эффективность лечения ЭСА необходимо оценивать индивидуально у каждого пациента. Следует учитывать возможность развития артериальной гипертензии, судорожного синдрома/гипертонической энцефалопатии, тромбоэмболических осложнений, дефицита железа и гриппоподобного синдрома [34].

В настоящее время наиболее изучена эффективность эритропоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. В 2007 и 2010 гг. изданы совместные рекомендации Американского общества гематологов/Американского общества клинической онкологии по их применению у взрослых пациентов с этой патологией. Рекомендуемая стартовая доза для эритропоэтина альфа — 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с возможностью увеличения дозы до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю в последующие 4 нед у неответивших пациентов. Классическим является режим 10 000 МЕ 3 раза в неделю. Это позволяет мониторировать ответ на лечение, вовремя отменив терапию (опасность тромбогенности!) или усилив ее. Однако более предпочтителен режим 12 000 МЕ 3 раза в неделю, так как общая недельная доза ближе к целевой — 40 000 МЕ. Возможен альтернативный режим введения — 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ для взрослых пациентов с возможным увеличением до 60 000 МЕ. Продолжение терапии эритропоэтином альфа при отсутствии ответа через 6–8 нед, вероятно, не является целесообразным. Неответившие пациенты должны исследоваться с целью выявления возможной прогрессии опухоли, 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 АХЗ широко варьирует, однако имеется четкий дозозависимый эффект. Более предпочтительным является подкожное введение ЭСА, что обусловлено его фармакокинетикой. Продолжительность лечения имеет особое значение. Не стоит ожидать значимого клинического эффекта раньше, чем через 4 нед от начала лечения, обычно же — через 6 нед. При анемии, связанной с заболеваниями почек, используют меньшие дозы [35, 36].

В последнее время активно изучается взаимосвязь между вероятностью развития летального исхода и фактом применения ЭСА. В 2 крупных исследованиях показано что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но результаты не были статистически достоверны. Также опубликованы данные исследований, в которых не выявлено отрицательное влияние применения ЭСА на исход заболевания [37–39]. Решение о назначении ЭСА принимает только лечащий врач.

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 пациента с анемией, получающего ЭСА, может улучшаться и без повышения уровня гемоглобина.

### **Результаты исследования уровней ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ и их взаимосвязи с показателями гемограммы у пациентов с солидными опухолями**

В связи с представленными данными о сложном патогенезе АХЗ, включающем в том числе влияние провоспалительных цитокинов, выполнен сравнительный анализ концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией и без нее, а также корреляционный анализ для оценки их влияния на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина. Для реализации поставленных задач нами обследованы 63 пациента со II–IV стадиями заболевания, из них 41 пациент с анемией (34 мужчины, 7 женщин, средний возраст  $67,1 \pm 9,9$  года), 22 — без таковой (17 мужчин, 5 женщин, средний возраст  $60,2 \pm 14,9$  года). Из 63 пациентов у 46 злокачественное новообразование диагностировано впервые, у 11 — верифицирован рецидив онкологического заболевания после комбинированного лечения (хирургическое лечение и полихимиотерапия), у 6 — рецидив онкологического заболевания после проведенного хирургического лечения.

Всем пациентам определяли в периферической крови концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эритроцитарные индексы (MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците). Исследование уровней ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  выполнялось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Для исследуемых показателей рассчитывали среднее (M) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между изучаемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при статистической значимости ( $p$ ) в рассматриваемых выборках  $<0,05$ . Для оценки взаимосвязи между 2 переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). Статистически значимым отличием коэффициента  $r$  от 0 признавали уровень  $p < 0,05$ . Статистическая обработка выполнялась в программе StatSoft Statistica 10.

Пациенты с анемией в сравнении с пациентами без анемии имели статистически значимо более низкий уровень MCH: соответственно  $26,9$  ( $24,8–29$ ) и  $29,4$  ( $27,1–31,6$ ) пг; MCHC —  $318,8$  ( $302,5–331$ ) и  $338,8$  ( $327,5–350$ ) г/л. Также для пациентов с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие

уровни ИЛ-6: 41,5 (3,8–31,1) и 7,1 (0,00–9,40) пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 58,6 (36,1–81,1) и 8,25 (1,3–13,6) пг/мл; ИЛ-10 – 18,3 (4,5–14,4) и 0,9 (0,3–5,5) пг/мл;  $p < 0,05$ . Для ИЛ-6 показаны отрицательные корреляционные связи умеренной силы с уровнями эритроцитов ( $r = -0,55$ ), гемоглобина ( $r = -0,52$ ). Для ФНО- $\alpha$  выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с уровнем эритроцитов ( $r = -0,74$ ), отрицательная корреляционная связь умеренной силы с гемоглобином ( $r = -0,69$ ); для ИЛ-10 – обратная корреляция с уровнем гемоглобина ( $r = -0,74$ ) и умеренная обратная корреляция с уровнем эритроцитов ( $r = -0,6$ ).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  характерны для пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией. Высокие концентрации этих цитокинов приводят к уменьшению уровня эритроцитов и гемоглобина. Механизм, посредством которого исследуемые цитокины приводят к развитию анемии, требует дальнейшего уточнения, но с учетом представленных данных зарубежных исследований наиболее вероятно, что они влияют на секрецию регуляторов обмена железа, гепсидина

и эритроферрона и оказывают ингибирующий эффект на эритропоэз.

### Заключение

АХЗ имеет сложный многокомпонентный генез, в основе которого лежат нарушения обмена железа, повреждение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина. Все больше внимания уделяется изучению влияния гепсидина и эритроферрона на обмен железа. Изучение этих регуляторов в дальнейшем позволит разработать новые способы терапевтической коррекции АХЗ. Важное значение имеет влияние провоспалительных цитокинов на развитие этой анемии, что также подтверждено и в нашем исследовании. В настоящее время достаточно много исследований по изучению эффективности гемотрансфузий, препаратов железа и ЭСА с целью коррекции АХЗ. Данные исследований по эффективности и безопасности этих методик достаточно противоречивы, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с целью разработки единых принципов диагностики и лечения этой анемии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Inter Med* 2014;25(1):12–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011. PMID: 23988263.
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Reviews* 2002;16(2):87–96. PMID: 12127952.
- Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011–23. DOI: 10.1056/NEJMr041809. PMID: 15758012.
- Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2(2):116–21. PMID: 12901142.
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):682–93. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.08.006. PMID: 18786614.
- Ganz T., Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434–43. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014. PMID: 22306005.
- McCrane B., Kim M., Cruz N. et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52(2–3):126–33. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.09.004. PMID: 24119518.
- Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. М.: Бином, 1997. 560 с. [Wood M.E., Bunn P.A. Hematology/Oncology secrets. Moscow: Binom, 1997. 560 p. (In Russ.)].
- Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с. [Anemias. Ed.: O.A. Rukavitsin, 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2016, 256 p. (In Russ.)].
- Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. et al. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients – results from the German Cancer Anaemia Registry. *Eur J Cancer Care* 2011;20(4):493–502. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01230.x. PMID: 21029222.
- Waters J., O'Brien M.E., Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(2):601–3. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.601. PMID: 11786593.
- Park S., Jung C., Kim K. et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget* 2015;6(40):42803–12. DOI: 10.18632/oncotarget.5658. PMID: 26517509.
- Arezes J., Nemeth E. Hepsidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015;37(Suppl. 1):92–8. DOI: 10.1111/ijlh.12358. PMID: 25976966.
- 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. DOI: 10.1073/pnas.072632499. PMID: 11930010.
- Andrews N. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113(9):1251–3. DOI: 10.1172/JCI21441. PMID: 15124013.
- Moldawer L., Marano M., Wei H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor- $\alpha$  alters red blood cell kinetics and induces anemia *in vivo*. *FASEB J* 1989;3(5):1637–43. PMID: 2784116.
- Галушко Е.А. Клиническое значение определения гепсидина при анемии у больных ревматоидным артритом. *Клиническая медицина* 2014;92(6):21–7. [Galushko E.A. The clinical significance of hepcidin detection in patients with anemia and rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina* = Clinical medicine 2014;92(6):21–7. (In Russ.)].
- Raj D. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(5):382–8.

- DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006. PMID: 18336871.
19. Wrighting D., Andrews N. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006;108(9):3204–9. DOI: 10.1182/blood-2006-06-027631. PMID: 16835372.
  20. De Lurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):835–40. DOI: 10.1007/s11255-010-9805-9. PMID 20640598.
  21. Nazemian F., Karimi G., Moatamedi M. et al. Effect of silymarin administration on TNFalpha serum concentration in peritoneal dialysis patients. *Phytother Res* 2010;24(11):1654–7. DOI: 10.1002/ptr.3175. PMID: 21031623.
  22. Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C. et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84(4):056–63. PMID: 7741835.
  23. Schilling R. Anemia of chronic disease: a misnomer? *Ann Intern Med* 1991;115(7):572–3. PMID: 1883128.
  24. Kennedy R., Ovsyannikova I., Haralambieva I. et al. Genome-wide SNP associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients. *Immunogenetics* 2014;66(7–8):493–9. DOI: 10.1007/s00251-014-0776-3. PMID: 24811271.
  25. 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): 44–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011. PMID: 15050885.
  26. Nairz M., Haschka D., Demetz E. et al. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol* 2014;(5):152. DOI: 10.3389/fphar.2014.00152. PMID: 25076907.
  27. Steinmetz T., Tschene 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. DOI: 10.1093/annonc/mds338. PMID: 23071262.
  28. Maury C., 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. DOI: 10.1002/art.11294. PMID: 14613268.
  29. Brissot P., Ropert M., Lee L., Loreal O. Non transferring bound iron: key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(3):403–10. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.07.014. PMID: 21855608.
  30. Tarantino G., Brilli E., Giordano G., Torelli A. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepcidin release during inflammation: in vitro study. *Blood* 2015;(126):4563–5.
  31. Gangat N., Wolanskyj A. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 2013;50(3):232–238. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.006. PMID: 23953340.
  32. Miyazono K., Kamiya Y., Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *The Journal of Biochemistry* 2010;147(1): 35–51. DOI: 10.1093/jb/mvp148. PMID: 19762341.
  33. Han X., Zhou D., Xu C. et al. Effect of erythropoietin on proinflammatory factors of human monocytes and its mechanisms (in Chinese). *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2011; 19(3):738–43. PMID: 21729562.
  34. Herfs R., Fleitmann L., Kocsis I. Treatment of iron deficiency with or without anaemia with intravenous ferric carboxymaltose in gynaecological practices – a non-interventional study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(1):81–8. DOI: 10.1055/s-0033-1360223. PMID: 24741123.
  35. Rizzo J., Brouwers M., Hurley P. et al. ASH/ASCO clinical practice guideline update on the use epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Oncol Pract* 2010;6(6):317–20. DOI: 10.1200/JOP.2010.000132. PMID: 21358963.
  36. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl. 7): 36–40. PMID: 11590255.
  37. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09) 60502-X. PMID: 19410717.
  38. 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. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605498. PMID: 20051958.
  39. 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. DOI: 10.1093/jjco/hyn151. PMID: 19164318.
  40. Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2011; 19(3):738–43. PMID: 21729562.

### Вклад авторов

В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, О.А. Рукавицын: концепция и дизайн;  
В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, С.П. Казаков: сбор и анализ данных;  
В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын: подготовка рукописи;  
О.А. Рукавицын: окончательное одобрение рукописи.

### Authors' contributions

V.T. Sakhin, E.R. Madzhanova, E.V. Kryukov, S.P. Kazakov, O.A. Rukavitsin: concept and design;  
V.T. Sakhin, E.R. Madzhanova, S.P. Kazakov: data collection, data analysis;  
V.T. Sakhin, E.R. Madzhanova, E.V. Kryukov, O.A. Rukavitsin: article writing;  
O.A. Rukavitsin: final approval of the article.

### ORCID авторов

В.Т. Сахин: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>  
О.А. Рукавицын: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

### ORCID of authors

V.T. Sakhin: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>  
O.A. Rukavitsin: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.