

**АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА**

С.В.Хидченко, В.И.Курченкова

Белорусский государственный медицинский университет

Наиболее распространенной в мире анемией, как известно, является железодефицитная (ЖДА), составляющая более 80% от всех других анемий.

Однако, в практике терапевтов, чаще ревматологов, не менее часто встречается особый вид анемии – анемия хронических заболеваний (АХЗ) или хронического воспаления (*anemia of chronic disease, anemia of inflammation*) [1, 2, 6, 7]. Это анемия, которая возникает у пациентов с инфекциями, воспалением, неопластическими заболеваниями и продолжается более 1-2 месяцев. По распространенности АХЗ занимает второе место среди анемий после ЖДА и так же является всегда вторичной. В группе лиц пожилого возраста доля АХЗ достигает 30-50%. Для этого типа анемии характерно сочетание пониженного уровня железа сыворотки (гипоферремия) с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС). АХЗ входит в МКБ 10 в рамках класса III – «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» блок D 63.0 – «Анемия при хронических болезнях», в том числе D 66.0 – «Анемия при новообразованиях (С 00-D 48)» и D 63.8 – «Анемия при других хронических болезнях» [6].

Следует помнить, что АХЗ развивается на фоне различных заболеваний: инфекций (острых и хронических) – вирусных, включая ВИЧ, бактериальных, паразитарных, грибковых; опухолей – гемобластозов, солидных опухолей; аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других заболеваний соединительной ткани, васкулитов, саркоидоза, хронических воспалительных заболеваний кишечника; хронического отторжения трансплантата; хронического заболевания почек. Однако часто определить причину анемии длительное время не удастся. Необходимо отметить, что анемия хронических заболеваний обычно не бывает тяжелой (с уровнем гемоглобина (Hb) 70-110 г/л). Ее степень коррелирует с тяжестью хронического заболевания, ее вызывающего [4, 5].

В патогенезе АХЗ можно выделить несколько механизмов: снижение срока жизни эритроцитов; секвестрация железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, которое не может быть эффективно утилизировано организмом (может быть заблокирован переход железа из ретикулоэндотелиальных клеток в эритробласты костного мозга); недостаточно высокий уровень эритропоэтина (угнетение эритропоэза) относительно степени анемии. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки РЭС вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции, злокачественных опухолевых клеток, аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток (CD3+) и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины – интерферон - γ (Т-клетки), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 10, моноциты-макрофаги [4].

В последние годы появились исследования, показывающие, что в результате действия ИЛ-6 и липополисахарида в печени повышается продукция острофазового белка гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке. Открытие гепсидина – железорегулирующего

острофазового белка – позволило во многом прояснить связь между иммунным механизмом нарушения гомеостаза железа и развитием АХЗ. Именно через усиление синтеза в печени гепсидина под влиянием воспалительных стимулов, главным образом ИЛ-6, происходят снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов. Дизрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей недостаточности доступного для эритроидных предшественников железа, ослаблению пролиферации этих клеток вследствие негативного влияния на них нарушения биосинтеза гема [4].

Интерферон γ (ИФН γ) и липополисахарид способны повышать экспрессию на макрофагах транспортера двухвалентных металлов-1 (ДМТ-1) и стимулируют захват этими клетками двухвалентного железа (Fe^{++}). ИЛ-10 регулирует экспрессию трансферриновых рецепторов и повышает поступление через эти рецепторы в моноциты связанного с трансферрином железа. Кроме того, посредством повреждения эритроцитарных мембран и стимуляции фагоцитоза ФНО- α усиливает захват и деградацию состарившихся эритроцитов активированными макрофагами для реутилизации железа.

ИФН- γ и липополисахарид подавляют экспрессию макрофагами транспортера железа ферропортина, таким образом, ингибируя экспорт железа из макрофагов – процесс, на который также влияет гепсидин. В то же время ФНО- α , ИЛ-1, 6 и 10 индуцируют экспрессию ферритина и стимулируют хранение и ретенцию железа в макрофагах. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркуляции и таким образом лимитируют доступное для использования эритроцитарными предшественниками железо. При хроническом воспалении потребление железа макрофагами происходит главным образом за счет фагоцитоза эритроцитов и трансмембранного поступления Fe^{++} с помощью ДМТ-1.

У пациентов с АХЗ ослабление пролиферации и дифференциации эритроидных предшественников связано с ингибирующим эффектом ИФН- α , β , γ , ФНО- α , ИЛ-1 на рост колониеформирующих единиц. Среди механизмов, лежащих в основе этих нарушений, рассматривают цитокинмедиированную индукцию апоптоза, подавление экспрессии на клетках-предшественниках рецепторов к эритропоэтину, ослабление образования и биологической активности эритропоэтина и уменьшение экспрессии других гематopoэтических факторов, например, стволово-клеточного. Кроме того, цитокины оказывают прямое токсическое действие на эритроидные предшественники путем продукции лабильных свободных радикалов (оксида азота или супероксид-аниона).

Эритропоэтин оказывает центральное регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток. В отличие от здоровых и от больных ЖДА, у которых экспрессия эритропоэтина обратно пропорциональна степени оксигенации тканей и уровню гемоглобина (Hb), у больных АХЗ продукция эритропоэтина неадекватна степени анемии. Цитокины ИЛ-1 и ФНО- α прямо ингибируют продукцию эритропоэтина *in vitro*, что предположительно

обусловлено образованием под влиянием цитокинов реактивных кислородных радикалов. Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин находится в обратном соотношении с тяжестью хронического заболевания и количеством циркулирующих цитокинов: при высокой концентрации ИФН- γ или ФНО- α требуется значительно больше эритропоэтина, чтобы восстановить формирование эритроидных колониеформирующих единиц. Показано, что воспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток. Одновременно существующая недостаточность железа для целей клеточной пролиферации и синтеза Hb, деструкция под влиянием цитокинов эритроцитов и повышенный эритрофагоцитоз, ведущие к снижению времени полужизни эритроцитов, вносят свой вклад в патогенез АХЗ. Безусловно, клинические проявления АХЗ во многом зависят от заболевания, с которым она ассоциирована. Чаще симптомы основного заболевания превалируют в клинической картине, но иногда снижение уровня Hb является ранним признаком существующего первичного заболевания и может служить отправным моментом в диагностическом поиске таких трудных для распознавания клинических синдромов, как опухоли, системные васкулиты, а также инфекционный эндокардит (особенно у пожилых). Как уже отмечалось выше, АХЗ чаще бывает умеренно выражена и степень ее тяжести коррелирует с тяжестью хронического заболевания, ее вызывающего. Так, инфекции, протекающие с высокой температурой, ознобом и нагноениями, обычно сопровождаются более выраженной анемией. Анемия, развивающаяся у больных со злокачественными опухолями и распространенными метастазами (не обязательно в костный мозг), клинически более серьезна, чем у больных с локализованными формами. По данным многих исследований имеется прямая корреляция между выраженностью АХЗ и активностью ревматоидного артрита. Более того, установлено, что персистирующая анемия наряду с лимфаденопатией и постоянно высоким сывороточным уровнем С-реактивного белка, являясь критерием высокой активности ревматоидного артрита, указывает на риск развития при нем такого серьезного осложнения, как АА-амилоидоз с поражением почек [5].

Сопутствующие эпизоды кровотечений, дефицит витаминов (например, цианкобаламина и фолиевой кислоты), гиперспленизм, аутоиммунный гемолиз, нарушение функции почек, лучевая и химиотерапия могут служить дополнительными факторами, способствующими нарастанию анемии.

При исследовании общего анализа крови обычно обнаруживается нормальный или несколько пониженный уровень ретикулоцитов. Эритроциты в мазке крови — нормоцитарные и нормохромные, однако у 20-40% больных отмечается микроцитоз (средний объем эритроцитов — MCV: <80 фл). Микроцитоз при АХЗ (если он наблюдается) не достигает такой степени, как при ЖДА: MCV < 72 фл встречается редко, может определяться анизо- и пойки-

лоцитоз, но обычно изменения формы и величины эритроцитов не столь значительны, как при ЖДА.

Гипохромия (средняя концентрация Hb в эритроцитах – МСНС: 26-32 г/дл) выявляется чаще – у 40-70% пациентов с АХЗ. Характерны снижение уровня железа в сыворотке крови, насыщение железом трансферрина ниже нормы, причем степень гипохромии зависит от тяжести основного заболевания. Уровень сывороточного ферритина у пациентов с АХЗ повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижается, но никогда не бывает таким низким, как при ЖДА.

Распознать дефицит железа, сочетающегося с АХЗ у 1/3 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, довольно трудно. Дефицитом железа у таких больных можно считать уровень ферритина в сыворотке крови <30 мкг/л, об отсутствии дефицита свидетельствует его уровень >200 мкг/л. В сомнительных случаях может помочь окраска костномозгового пунктата на берлинскую лазурь.

Разграничение АХЗ и ЖДА имеет важное практическое значение: некорректная трактовка пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений (перегрузки железом и развитием гемосидероза внутренних органов). Показатели дифференциальной диагностики при АХЗ и ЖДА в таблице [3, 6].

К сожалению, АХЗ часто остается нераспознанной, что ведет за собой назначение неадекватного лечения. При обосновании лечения АХЗ исходят из того, что анемия сама по себе приводит к гипоксии тканей, формированию дистрофии органов; ее развитие при различных заболеваниях связано с ухудшением прогноза. Выраженная АХЗ требует коррекции, особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов риска (ИБС, заболевания легких, хронические заболевания почек). Лечение анемии хронических заболеваний необходимо начинать с выявления и лечения основного заболевания, послужившего причиной данного состояния. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, присоединяют дополнительные методы.

Переливание компонентов крови используется как быстрый и эффективный метод лечения только при тяжелой анемии (Hb <70 г/л). Однако у пациентов с опухолями или хроническими болезнями почек не рекомендуется применять длительную трансфузионную терапию из-за возможных осложнений – перегрузки железом и сенсибилизации к HLA-антигену, нежелательной перед трансплантацией почки.

Несмотря на то, что при АХЗ кроветворение характеризуется недостаточной доступностью железа, мнения о целесообразности терапии железом этих больных неоднозначны. Известно, что все анемии хронических заболеваний объединяет их рефрактерность к лечению препаратами железа.

Одним из аргументов против такой терапии при АХЗ служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки используют железо для своего роста. Кроме того, терапия железом в условиях длитель-

ной иммунной активации способствует образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, которые могут вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск сердечнососудистых заболеваний.

Наряду с этим у больных АХЗ, как было указано ранее, нередко отмечается абсолютный дефицит железа; в процессе лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина возможно также развитие функционального дефицита железа со снижением насыщения трансферрина и уровня ферритина (на 50-75% ниже нормы).

Таблица 1 – Показатели дифференциальной диагностики при АХЗ и ЖДА

Показатель	ЖДА	АХЗ
СЖ мкмоль/л (сывороточное железо)	♀ <11 ♂ <13 Резко снижено	♀ <11 ♂ <13 Умеренно снижено
ОЖСС мкмоль/л (общая железосвязывающая способность сыворотки)	>70 повышена	<45 снижена или норма
СФ (мг/мл) (сывороточный ферритин)	♀ <12 ♂ <30 снижен	♀ >150 ♂ >300 Повышен или норма
Выраженность анемии	Различная	Редко ниже 90 г/л
Гипохромия эритроцитов	Всегда	Часто (≈ 50 % случаев)
Объем эритроцитов	Микроцитоз	Норма или микроцитоз
Клинические признаки активного воспаления	Отсутствуют	Часто выражены
Количество сидеробластов в костном мозге	Резко снижено	Повышено или норма

При сопутствующем абсолютном и функциональном дефиците железа больным рекомендуется дополнительно назначать препараты железа, преимущественно парентерально, поскольку всасывание железа в двенадцатиперстной кишке при АХЗ подавлено. Так, парентеральное введение железа обуславливало усиление ответа на эритропоэтин у онкологических больных, получающих химиотерапию, и у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом введение железа не сопровождалось инфекционными осложнениями, поскольку, по-видимому, оно в данном случае потребляется в большей степени эритроцитарным ростком, чем микробными агентами. Терапия железом не рекомендуется у пациентов с АХЗ без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (>200 мкг/л) – из-за риска развития побочных эффектов, указанных выше, и перегрузки железом.

У больных АХЗ обосновано применение агентов, усиливающих эритропоэз, – рекомбинантного эритропоэтина. Его основная задача – заменить эндогенный эритропоэтин, который вырабатывается в недостаточной степени у людей с анемией хронических заболеваний (необходимо измерять концентрацию эндогенного эритропоэтина еще до начала лечения, если она пре-

вышает 500 mU/ml, вероятность эффективного использования синтетического эритропоэтина невелика). Рекомендуются подкожные инъекции эритропоэтина в дозировке 100-150 U/кг три раза в неделю. В последние годы все чаще практикуются еженедельные подкожные инъекции в дозе 4000 U/кг. Если гемоглобин не повышается после 12 недель лечения, инъекции эритропоэтина следует прекратить. Патогенетический эффект эритропоэтина заключается в противодействии антипролиферативному влиянию цитокинов, стимуляции захвата железа и синтеза гема в эритроидных предшественниках. Слабый ответ на лечение эритропоэтином сопровождается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и плохой доступностью железа для эритроцитарного роста – с другой. Клинический эффект терапии эритропоэтином проявляется в коррекции анемии и снижении потребности в переливаниях крови. Возможно также дополнительное положительное влияние эритропоэтина на течение основного заболевания (через взаимодействие с сигнальным каскадом цитокинов). При изучении влияния эритропоэтина на опухолевые клетки получены противоречивые результаты. Считают, что потенциальные побочные эффекты эритропоэтина могут быть связаны с усилением им неангиогенеза через индуцированную ишемией мобилизацию эндотелиальных клеток предшественников. Эффект эритропоэтина временный, полная ликвидация анемии происходит лишь после излечения основного заболевания или его ремиссии, когда прекращается поступление в кровоток провоспалительных цитокинов.

Таким образом, достижения в понимании патофизиологии АХЗ позволили определить основные подходы к ее терапии: лечение основного заболевания, использование агентов, усиливающих эритропоэз, и доступность железа. Однако необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития АХЗ и уточнение ее лабораторной характеристики, что будет способствовать правильной диагностике и определению оптимальных терапевтических режимов для ее лечения. Стратегию будущего связывают с применением хелатов железа для усиления выработки эндогенного эритропоэтина, антагонистов гепсидина с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при воспалении.

Литература

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М: Ньюдиамед, 2001. – 168 с.
2. Вуд М., Банн П. Секреты гематологии и онкологии/ пер. с англ. -2-е изд., испр. – М.: бином; СПб.: Невский диалект, 2001. – 560 с.
3. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий // Рус. мед. жур. – 2003. – Т.11, №8. – С.427-433.
4. Луговская С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 12. – С.19-22.

5. Мазуров В.И., Лиля А.М. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой // Мед. академ. журнал. – 2001. – Т. 1, № 1. – С.57-67.

6. Смирнова Л.А. Анемии: клиника, диагностика, лечение. Минск: Бел. гос. экономический университет, 2002. – С.32-39.

7. Lipschitz D.A. The anemia of chronic disease // J. Am. Geriatr. Soc. – 1990. – Vol. 38. – P. 1258-1264.