

Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы

О.Ю. Миронова[✉], А.С. Панферов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Анемия хронических заболеваний – это состояние, которое сопровождает ряд заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет системное воспаление. В статье представлены последние сведения о патогенезе, принципах диагностики и перспективах лечения этого вида анемий. Отдельно обсуждаются методы выявления дефицита железа на фоне системного воспаления.

Ключевые слова: анемия, анемия хронических заболеваний, гемоглобин, гепсидин, эритропоэз, дефицит железа

Для цитирования: Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2022;94(12):1349–1354. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

EDITORIAL ARTICLE

Anemia of chronic diseases: current state of the problem and perspectives

Olga Iu. Mironova[✉], Alexandr S. Panferov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Anemia of chronic diseases is a condition, that accompanies several chronic conditions, that have inflammation as an underlying cause. The article covers current concepts of pathogenesis, evaluation and treatment of this type of anemia. The new perspectives in the development of investigational methods and treatment are discussed. The new methods of iron deficiency assessment in patients with systemic inflammation are discussed separately.

Keywords: anemia, anemia of chronic diseases, hemoglobin, erythropoiesis, hepcidin, iron deficiency

For citation: Mironova Olu, Panferov AS. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and perspectives. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1349–1354. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984

Введение

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает 2-е место по распространенности после железодефицитной анемии и развивается у пациентов с системным воспалением, возникающим в силу различных причин [1–3], поэтому данный вид анемии называют также «анемией воспаления». Наиболее частые причины развития АХЗ представлены в табл. 1.

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, неинфекционные заболевания являются причиной порядка 41 млн (71%) смертельных исходов в год [4]. Хронические заболевания являются причиной подавляющего большинства смертей в этой группе пациентов. К наиболее распространенным хроническим заболеваниям относятся новообразования, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, различные формы артритов, астма и др. [5].

АХЗ чаще встречается у пациентов стационаров и является 2-й по распространенности анемией после железо-

дефицитной. Однако точных сведений об эпидемиологии АХЗ в литературе нет [6].

Патогенез

АХЗ развивается на фоне активации различных звеньев иммунной системы. Системное воспаление индуцирует изменения феррокинетики, эритропоэтин-опосредованных процессов пролиферации и созревания эритроцитов, приводит к уменьшению выработки эритропоэтина и срока жизни эритроцитов. Одной из причин снижения стимулирующего действия эритропоэтина на эритропоэз является нарушение связывания эритропоэтина с рецептором под влиянием негистонового хромосомного белка НМGB1, высвобождающегося в условиях системного воспалительного ответа [7]. Эритропоэз у пациентов с АХЗ может также страдать под воздействием самого хронического заболевания, являющегося этиологическим фактором, например в случае инфильтрации клетками опухоли или микроорганизмами костного мозга, что наблюдается, в частности, у пациентов с ВИЧ и малярией [8, 9]. Кроме того, опухолевые клетки могут вырабатывать провоспалительные цитокины

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4324-7615

[✉]Olga Iu. Mironova. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Alexandr S. Panferov. ORCID: 0000-0002-4324-7615

и свободные радикалы, также повреждающие эритроидные прогениторные клетки [2, 3]. Эпизоды кровотечений, дефицит витаминов (например, кобаламина и фолиевой кислоты), гиперспленизм, гемолиз, нарушение функции почек, а также проведение лучевой и химиотерапии усугубляют течение анемии.

Важную роль в патогенезе АХЗ играют нарушения обмена железа, которые приводят к развитию так называемого функционального дефицита железа – состояния, когда при нормальном или даже повышенном содержании железа в организме оно оказывается недоступным для кроветворения, накапливаясь в первую очередь в макрофагах. Недавно продемонстрировано, что внутриклеточный гомеостаз железа в макрофагах регулируется одним из доменов системы паттерн-распознающих рецепторов макрофагов (NOD1), который играет важную роль в активации иммунной системы [10]. Но главную роль в регуляции обмена железа играет гепсидин, который синтезируется в основном в печени под влиянием интерлейкина (ИЛ)-6, одного из основных цитокинов, отвечающих за развитие системного воспалительного ответа. В 2014 г. идентифицирован эритроидный регулятор синтеза гепсидина – эритроферрон. Он синтезируется эритроблестами под действием эритропоэтина в условиях усиленного эритропоэза [11]. Под воздействием гепсидина происходит деградация ферропортина – практически единственного в организме млекопитающих белка-переносчика, который позволяет железу выводиться из клеток. Помимо хорошо известного механизма деградации ферропортина под влиянием гепсидина [12] недавно описан механизм эпигенетической регуляции стабильности ферропортина и, следовательно, обмена железа [13]. Эти процессы приводят к тому, что железо депонируется либо в макрофагах, либо в энтероцитах, последнее сильно затрудняет его всасывание. В результате такого нарушения обмена железа на фоне системного воспаления развивается абсолютный или функциональный дефицит железа.

Другим местом выработки гепсидина являются дистальные собирательные канальцы почек, где индуктором его синтеза в большей мере является повышенный уровень железа/гема, нежели ИЛ-6, что, вероятно, играет важную протективную роль при остром повреждении почек, вызванном гемолизом [14].

Хотя большинство исследований убедительно показывает, что функциональный дефицит железа является следствием повышенного уровня гепсидина на фоне системного воспаления, есть данные, которые свидетельствуют о том, что сам по себе дефицит железа может в какой-то мере активизировать и поддерживать системное воспаление [15].

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе АХЗ, в частности индукция синтеза гепсидина под действием ИЛ-6, хорошо известна, тем более удивительно, что данные по изменению уровня гепсидина у пациентов с COVID-19 диаметрально противоположны: сообщается как о снижении его уровня у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению со здоровыми людьми и более низком его уровне среди пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [16], так и о том, что повышенный уровень гепсидина свидетельствует о тяжелом течении заболевания [17]. Анемия встречается у 1/4 пациентов с COVID-19 и ассоциирована с ухудшением краткосрочной выживаемости [18].

Продемонстрирована тесная связь уровня гепсидина с АХЗ у пациентов с ревматоидным артритом (РА): уровень

Таблица 1. Основные причины АХЗ

Table 1. Main causes of anaemia and chronic diseases

Ассоциированное заболевание	Предполагаемая распространенность, %
Инфекционные заболевания (острые и хронические)	
Вирусные инфекции	
Бактериальные инфекции	18–95 [51, 52]
Паразитарные инфекции	
Грибковые инфекции	
Онкологические заболевания	
Гематологические	30–77 [52–55]
Солидные опухоли	
Аутоиммунные заболевания	
РА	
Системная красная волчанка	
Васкулиты	8–71 [56, 57]
Саркоидоз	
Воспалительные заболевания кишечника	
Хроническая реакция отторжения после трансплантации органов	8–70 [58, 59]
ХБП и воспаление	23–50 [60–62]

гепсидина у пациентов с РА выше, чем у здоровых людей, у пациентов с РА и анемией уровень гепсидина выше в сравнении с больными с нормальным уровнем гемоглобина, и, наконец, уровень гепсидина у пациентов с РА и АХЗ выше, чем в случаях, когда системное воспаление сочетается с дефицитом железа [19].

Также отмечено, что уровень гепсидина ниже у пациентов с ВИЧ на фоне проведения антиретровирусной терапии [20].

У пациенток с раком молочной железы как с анемией, так и с нормальным уровнем гемоглобина уровень ИЛ-6 и гепсидина значимо выше в сравнении со здоровыми женщинами [21].

Хотя определение уровня гепсидина обладает высокой диагностической ценностью в отношении АХЗ (чувствительность 94%, специфичность 85%), широкое использование этого метода ограничено доступностью тест-систем [22].

Принципы лечения

Поскольку ключевую роль в патогенезе АХЗ играет повышенный уровень гепсидина, попытки снизить его уровень кажутся перспективными. Существует несколько потенциальных возможностей сделать это напрямую. Связывающий гепсидин белок PRS-080#22 дозозависимо снижает уровень гепсидина у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), эффект сохраняется до 48 ч [23]. Завершена 2b стадия исследования стереохимически зеркальной по отношению к гепсидину и связывающей его молекулы, получившей название лексаптепид. Продемонстрировано снижение уровня гепсидина под действием лексаптепида как у здоровых доброволь-

цев [24] на фоне воспалительного ответа, индуцированно-го введением липополисахарида [25], так и у пациентов с анемией, резистентной к эритропоэтину, находящихся на гемодиализе [26]. Во всех случаях введение лексаптеида сопровождалось повышением уровня сывороточного железа. В исследовании I фазы у пациентов с анемией на фоне онкологических заболеваний при введении моноклональных человеческих антител к гепсидину отмечено повышение содержания сывороточного железа и насыщения трансферрина [27]. Препараты моноклональных антител к гепсидину продолжают разрабатываться [28].

Помимо прямого влияния на уровень гепсидина активно изучаются терапевтические подходы, затрагивающие регуляцию его синтеза, а также его биологическое действие. Продемонстрировано снижение экспрессии гена гепсидина в гепатоцитах под действием рекомбинантного эритроферрона [29]. В то же время в эксперименте на мышах чрезмерная выработка эритроферрона приводит к дозозависимой перегрузке железом и нарушению роста и развития [30]. Прием полиненасыщенных жирных кислот сопровождается достоверным снижением уровня гепсидина у детей с ожирением, при этом уровень сывороточного железа увеличивается, а ферритина – снижается, это очередное доказательство пользы назначения рыбьего жира детям [31]. Снижение уровня гепсидина и повышение уровня ферритина продемонстрировано у здоровых добровольцев на фоне приема куркумы. Вероятно, подобный эффект связан со способностью куркумина ингибировать сигнальный путь STAT3, регулирующий синтез гепсидина [32]. Другая возможность коррекции обмена железа в условиях повышенного уровня гепсидина связана с попытками стабилизации ферропортина. На фоне введения моноклональных антител (LY2928057) к ферропортину, препятствующих его деградации под действием гепсидина, у пациентов с ХБП отмечено повышение сатурации трансферрина и уровня гепсидина (вероятно, по механизму обратной связи), при этом уровень ферритина снижался [33].

Результаты этих исследований хотя и выглядят многообещающими, но их клиническое значение остается неясным. К настоящему времени завершены клинические исследования препаратов, направленных против цитокинов, играющих важную роль в патогенезе системного воспаления и, следовательно, развитии АХЗ. В частности, у пациентов с РА продемонстрировано нарастание уровня гемоглобина и снижение содержания гепсидина на фоне терапии антителами к ИЛ-6 (тоцилизумабом) [34] и анти-ФНО препаратами, причем под действием тоцилизумаба отмечено достоверно большее от исходного снижение уровня гепсидина, чем на фоне анти-ФНО терапии, что, вероятно, связано с опосредованным действием фактора некроза опухоли (ФНО) на его синтез [35]. Аналогичные данные получены в отношении другого препарата, направленного против ИЛ-6, сирикумаба [36]. При проведении субанализа результатов исследования CANTOS, в котором изучалась эффективность канакинумаба (моноклональное антитело к ИЛ-1 β) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих признаки системного воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка), оказалось, что терапия канакинумабом у пациентов с изначально нормальным уровнем гемоглобина снижает риск развития анемии, а у пациентов с изначально сниженным уровнем гемоглобина приводит к достоверно большему его приросту по сравнению с плацебо [37]. Эффективность в отношении АХЗ у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника продемонстрирована для ведолизумаба [38]. Способность снижать

уровень гепсидина и повышать уровень эритроферрина и эритропоэтина обнаружена у дапаглифлозина [39], хотя прежде считалось, что способность препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа повышать уровень гемоглобина связана в первую очередь с их диуретическим действием.

В последнее время обобщены результаты клинических исследований еще одной группы препаратов, потенциально эффективных в отношении АХЗ. Ингибиторы пролилгидроксилазы стабилизируют фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), что приводит к индукции синтеза эритропоэтина, это в свою очередь имеет важное значение в лечении анемии у пациентов с патологией почек. Интересно, что на фоне терапии роксадустатом – первым препаратом из этой группы – у пациентов, нуждающихся и не нуждающихся в заместительной почечной терапии, повышение уровня гемоглобина сопровождалось снижением уровня гепсидина и ферритина [40], аналогично действует другой препарат из этой группы – вададустат [41]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении АХЗ не только у пациентов с заболеваниями почек.

К настоящему времени разработан ряд клинических рекомендаций по лечению анемий, в генезе которых системное воспаление играет существенную роль: у онкологических пациентов [42], в том числе отечественные [43], у пациентов, получающих паллиативную помощь [44], с воспалительными заболеваниями кишечника [45], ХБП [46]. В качестве основных лечебных подходов при АХЗ рассматриваются гемотрансфузии, использование препаратов эритропоэтина (а при ХБП – и ингибиторов пролилгидроксилазы) и коррекция функционального или абсолютного дефицита железа в основном при помощи препаратов для парентерального применения. Несмотря на имеющиеся различия в лечебных подходах у разных категорий пациентов, важным с практической точки зрения является своевременное и точное распознавание функционального дефицита железа на фоне АХЗ. Предложено довольно большое количество тестов, помогающих решить эту задачу.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса содержание железа в костном мозге точнее всего отражает повышение уровня растворимых рецепторов трансферрина более 1,25 мг/л (AUC=0,92) [47]. Повышение уровня sTfR ассоциировано с ухудшением выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но пограничные значения для пациентов с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка различны и продолжают уточняться [48]. Поскольку при АХЗ и дефиците железа уровни растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) и ферритина меняются разнонаправленно, предложено определять их отношение для дифференциации этих состояний [49], но в рутинную клиническую практику, по крайней мере в нашей стране, этот подход пока не вошел. В отсутствие талассемии о доступности железа для кроветворения можно судить по эритроцитарным индексам, отражающим содержание гемоглобина в эритроцитах и их предшественниках. Традиционно используется показатель среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), но существует и ряд более точных индексов, по сути отражающих содержание гемоглобина в зрелых эритроцитах и ретикулоцитах, различающихся методикой расчета, зависящей от производителя гематологического анализатора. Независимо от того, какая методика используется, о дефиците железа, в том числе функциональном, говорит увеличение доли

Таблица 2. Новые эритроцитарные индексы, используемые в диагностике функционального дефицита железа
Table 2. New erythrocytic indices used in the diagnosis of functional iron deficiency

Показатель	Методика расчета	Гематологический анализатор	Источник
<i>Эритроциты (%HRC)</i>			
%НУРО	% эритроцитов с концентрацией гемоглобина менее 280 г/л	Advia	[63]
%НРО		Abbott	[64]
НУРО-He	% эритроцитов, содержащих менее 17 пг гемоглобина	Sysmex	[65]
LHD%		$100\sqrt{(1-(1/(1+e^{\wedge 1.8(30-MCHC)})))}$	Beckman-Coulter
<i>Ретикулоциты (содержание гемоглобина в ретикулоците)</i>			
CHr	$MCVr \times CHCMr$	Adviva	[63]
MCHr	He указано	Abbott	[64]
Ret-He	He указано	Symex	[67]
RHE	He указано	Mindray	[68]

Примечание. %HRC, %НУРО, %НРО, НУРО-He – доля гипохромных эритроцитов, LHD% – доля эритроцитов с низкой плотностью гемоглобина, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, CHr – содержание гемоглобина в ретикулоците, MCVr – средний объем ретикулоцита, CHCMr – средняя концентрация гемоглобина в ретикулоците, MCHr – среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, Ret-He, RHE – ретикулоцитарный эквивалент гемоглобина.

гипохромных эритроцитов (%HRC) более 5–6% или снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах менее 29 пг (табл. 2).

По рекомендациям Британского гематологического общества, являющимся на данный момент последними из опубликованных, о вкладе дефицита железа в генез анемии на фоне имеющегося острого или хронического воспалительного заболевания или повышенного уровня С-реактивного белка свидетельствует снижение уровня ферритина менее 15 мкг/л (уровень доказательности 2B), при уровне ферритина более 150 мкг/л дефицит железа маловероятен, а в случае нормального уровня ферритина дефицит железа может быть подтвержден, если содержание гемоглобина в ретикулоцитах составляет менее 29 пг (уровень доказательности 2B) или сатурация трансферрина ниже 16% (уровень доказательности 2B). При этом такие показатели, как уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, растворимые рецепторы трансферрина, цинк-протопорфирин эритроцитов и гепсидин использовать для диагностики дефицита железа не рекомендуется (уровень доказательности 2B, 2C) [50].

Заключение

Прогресс в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития АХЗ (в том числе нарушение обмена железа, пролиферации эритроидных прогениторных клеток, нарушение выработки эритропоэтина), послужил основой для появления новых подходов к диаг-

ностике и лечению этого заболевания. Однако необходимо дальнейшее изучение в проспективных, контролируемых исследованиях как особенностей течения самой АХЗ, так и различных методов лечения у пациентов со всем спектром хронических заболеваний.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АХЗ – анемия хронических заболеваний
 ИЛ – интерлейкин
 РА – ревматоидный артрит

ФНО – фактор некроза опухоли
 ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Matzner Y, Levy S, Grossowicz N, et al. Prevalence and Causes of Anemia in Elderly Hospitalized Patients. *Gerontology*. 1979;25(2):113-9. DOI:10.1159/000212328
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*. 2002;16(2):87-96. DOI:10.1054/blre.2002.0193
- Means Jr RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(2):116-21.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases. Fact sheet. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Accessed: 02.06.2022.

5. Bernell S, Howard SW. Use your words carefully: what is a chronic disease? *Front Public Heal*. 2016;4:159. DOI:10.3389/fpubh.2016.00159
6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23. DOI:10.1056/NEJMra041809
7. Dulmovits BM, Tang Y, Papoin J, et al. HMGB1-Mediated Restriction of EPO Signaling Contributes to Anemia of Inflammation. *Blood*. 2022;139(21):3181-93. DOI:10.1182/blood.2021012048
8. Yap GS, Stevenson MM. Inhibition of in vitro erythropoiesis by soluble mediators in Plasmodium chabaudi AS malaria: lack of a major role for interleukin 1, tumor necrosis factor alpha, and gamma interferon. *Infect Immun*. 1994;62(2):357-62.
9. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. *J Clin Virol*. 2001;20(3):111-5. DOI:10.1016/s1386-6532(00)00134-7
10. Fernández-García V, González-Ramos S, Avendaño-Ortiz J, et al. NOD1 splenic activation confers ferroptosis protection and reduces macrophage recruitment under pro-atherogenic conditions. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112769. DOI:10.1016/j.biopha.2022.112769
11. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84. DOI:10.1038/ng.2996
12. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007;18(7):2569-78. DOI:10.1091/mbc.e07-01-0060
13. Jiang L, Wang J, Wang K, et al. RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation. *Blood*. 2021;138(8):689-705. DOI:10.1182/blood.2020008986
14. Diepeveen LE, Stegemann G, Wiegerinck ET, et al. Investigating the Molecular Mechanisms of Renal Hepcidin Induction and Protection upon Hemoglobin-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1352. DOI:10.3390/ijms23031352
15. Wiczorek M, Schwarz F, Sadlon A, et al. Iron deficiency and biomarkers of inflammation: A 3-year prospective analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(3):515-25. DOI:10.1007/s40520-021-01955-3
16. Yağcı S, Serin E, Acicbe Ö, et al. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:142-51. DOI:10.1111/ijlh.13479
17. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2020;26:e926178-1. DOI:10.12659/MSM.926178
18. Zuin M, Rigatelli G, Quadretti L, et al. Prognostic Role of Anemia in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Infect Dis Rep*. 2021;13(4):930-7. DOI:10.3390/idr13040085
19. Chen Y, Xu W, Yang H, et al. Serum Levels of Hepcidin in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity and Anemia: A Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2021;50(2-3):243-58. DOI:10.1080/08820139.2020.1742731
20. Szymczak A, Zalewska M, Rymer W, Jankowska EA. Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus-1 Infection with High CD4+ T Cell Count Does Not Alter Iron Metabolism or Hepcidin Levels: The Pilot Study. *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):265-75. DOI:10.1007/s40121-021-00560-1
21. Blindar VN, Dobrovolskaya MM, Khagazheeva MN, et al. The role of interleukin-6 and hepcidin 25 in the pathogenesis of anemic syndrome associated with malignant neoplasms with breast cancer patients before neoadjuvant chemotherapy. *Klin Lab Diagn*. 2021;66(3):147-53. DOI:10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153
22. Han J, Wang K. Clinical significance of serum hepcidin in the diagnosis and treatment of patients with anemia of chronic disease: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2021;26(4):296-301. DOI:10.1080/1354750X.2021.1893812
23. Renders L, Budde K, Rosenberger C, et al. First-in-human Phase I studies of PRS-080# 22, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212023. DOI:10.1371/journal.pone.0212023
24. Boyce M, Warrington S, Cortez B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptepid pegol in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2016;173(10):1580-8. DOI:10.1111/bph.13433
25. van Eijk IT, John ASE, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptepid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood*. 2014;124(17):2643-6. DOI:10.1182/blood-2014-03-559484
26. Macdougall IC, Rumjon A, Cinco J, et al. FP660 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lexaptepid, a Novel Anti-Hepcidin Molecule, in ESA-Resistant Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplantation*. 2015;30(suppl_3):iii294-5.
27. Vadhan-Raj S, Abonour R, Goldman JW, et al. A first-in-human phase I study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):1-12. DOI:10.1186/s13045-017-0427-x
28. Sakamoto S, Kirinashizawa M, Mohara Y, Watanabe Y. Generation and characterization of monoclonal antibodies against mature hepcidin and its application to neutralization and quantitative alteration assay. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021;85(2):340-50. DOI:10.1093/bbb/zbaa013
29. Than MM, Koonyosying P, Ruangsuriya J, et al. Effect of Recombinant Human Erythroferrone Protein on Hepcidin Gene (Hamp1) Expression in HepG2 and HuH7 Cells. *Materials (Basel)*. 2021;14(21):6480. DOI:10.3390/ma14216480
30. Lugas JJ, Park C, Ma YD, Choi K. Both primitive and definitive blood cells are derived from Flk-1+ mesoderm. *Blood*. 2009;113(3):563-6. DOI:10.1182/blood-2008-06-162750
31. Sidiartha IGL, Bakta IM, Wiryana IM, et al. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in fish oil capsule supplementation in obese children decreases serum interleukin-6 and hepcidin and improves iron status. *Bali Med J*. 2017;6(1):97-101.
32. Lainé F, Laviolle B, Bardou-Jacquet E, et al. Curcuma decreases serum hepcidin levels in healthy volunteers: a placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31(5):567-73. DOI:10.1111/fcp.12288
33. Barrington P, Sheetz MJ, Callies S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an anti-ferroportin antibody in patients with anemia due to chronic renal failure. *Blood*. 2016;128(22):1280.
34. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):1-6. DOI:10.1186/ar4397
35. Song SNJ, Iwahashi M, Tomosugi N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):1-10. DOI:10.1186/ar4323
36. Loza M, Campbell K, Sweet K, et al. FRI0243 Sirukumab treatment reduces levels of iron-regulatory proteins and ameliorates inflammation-associated anemia in rheumatoid arthritis patients. BMJ Publishing Group Ltd, 2017.
37. Vallurupalli M, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition on incident anemia: exploratory analyses from a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):523-32. DOI:10.7326/M19-2945
38. Scarozza P, De Cristofaro E, Scucchi L, et al. Effect of Vedolizumab on Anemia of Chronic Disease in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(7):2126. DOI:10.3390/jcm9072126
39. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1056-63. DOI:10.1210/clinem/dgaa057
40. Zheng L, Tian J, Liu D, et al. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):919-32. DOI:10.1111/bcp.15055
41. Xiong L, Zhang H, Guo Y, et al. Efficacy and Safety of Vadadustat for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:795214. DOI:10.3389/fphar.2021.795214
42. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019;3(8):1197-210. DOI:10.1182/bloodadvances.2018030387
43. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации Минздрава РФ. М., 2022 [Anemia pri

- zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow, 2022 (in Russian)].
44. Neoh K, Page A, Chin-Yee N, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of anaemia in palliative care patients. *Palliat Med.* 2022;02692163221081967. DOI:10.1177/02692163221081967
 45. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(3):211-22. DOI:10.1093/ecco-jcc/jju009
 46. Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_4. Ссылка активна на 02.06.2022 [Anemia pri khronicheskoi bolezni pochek. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_4. Accessed: 02.06.2022 (in Russian)].
 47. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):919-32. DOI:10.1002/ehf.2036
 48. Fitzsimons S, Poppe KK, Choi Y, et al. Relationship between soluble transferrin receptor and clinical outcomes in patients with Heart Failure According to Ejection Fraction Phenotype: The New Zealand PEOPLE Study. *J Card Fail.* 2022;28(8):1255-63. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.12.018
 49. Punnonen K, Irljala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89(3):1052-7.
 50. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br J Haematol.* 2021;196(3):523-9. DOI:10.1111/bjh.17900
 51. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood.* 1998;91(1):301-8.
 52. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1400-4. DOI:10.1001/archinte.163.12.1400
 53. Harrison L, Shasha D, Shiao L, et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol.* 2001;54-9.
 54. 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.
 55. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood.* 2002;100(7):2303-20. DOI:10.1182/blood-2002-06-1767
 56. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2382-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x
 57. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7):44-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.011
 58. Müller HM, Horina JH, Kniepeiss D, et al. Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001;15(5):343-8. DOI:10.1034/j.1399-0012.2001.150507.x
 59. Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: Etiology and management. *Liver Transplant.* 2004;10(2):165-73. DOI:10.1002/lt.20031
 60. Collins AJ, Li S, Peter WST, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(11):2465-73. DOI:10.1681/ASN.V12112465
 61. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121-32. DOI:10.1093/ndt/gfg458
 62. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(suppl_7):36-40. DOI:10.1093/ndt/16.suppl_7.36
 63. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48(7):1066-76
 64. Ermens AA, Hoffmann JJ, Krockenberger M, Van Wijk EM. New erythrocyte and reticulocyte parameters on CELL-DYN Sapphire: analytical and preanalytical aspects. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(3):274-82. DOI:10.1111/j.1751-553X.2011.01391.x
 65. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(4):685-7. DOI:10.1515/cclm.2011.837
 66. Urrechaga E, Unceta M, Borque L, Escanero JF. Low hemoglobin density potential marker of iron availability. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):47-51. DOI:10.1111/j.1751-553X.2011.01355.x
 67. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(5):303-8. DOI:10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x
 68. Buttarello M, Rauli A, Mezzapelle G. Reticulocyte count and extended reticulocyte parameters by Mindray BC-6800: Reference intervals and comparison with Sysmex XE-5000. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(6):596-603. DOI:10.1111/ijlh.12705

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022



OMNIDOCTOR.RU