

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.194.8-07

Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ АНЕМИЯХ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва

Представлены данные о дифференциально-диагностических возможностях оценки истинной железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронических заболеваний (АХЗ). Показано многообразие механизмов возникновения АХЗ, главные из которых являются действие гуморальных ингибиторов эритропоэза, нарушение метаболизма железа за счет перераспределения его в клетки макрофагальной системы, угнетение эритропоэза и как следствие – перераспределительный или функциональный дефицит железа. Представлены данные о значении в диагностике АХЗ содержания ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и роль белка гепцидина в патогенезе АХЗ. Используя литературные данные, показано, что гепцидин является отрицательным регулятором обмена железа: при ЖДА его уровень в крови снижается, что способствует усиленному всасыванию железа в желудочно-кишечном тракте, при АХЗ, напротив, его содержание резко возрастает и это приводит к блокированию повсеместно транспорта железа, включая внутренний эпителий, макрофаги, плаценту и другие типы клеток. Гиперпродукция гепцидина во время инфекции и воспаления ответственна за АХЗ. Показаны перспективы разработки препаратов, снижающих уровень гепцидина, в лечении АХЗ.

Ключевые слова: анемия; метаболизм железа; ферритин; растворимые рецепторы трансферрина; эритропоэтин; гепцидин; онкологические больные.

Для цитирования: Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (3):144-150.

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-3-144-150.

Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I.

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC POSSIBILITIES IN EVALUATION OF IRON-DEFICIENT CONDITION UNDER ANEMIAS

The N.N. Blokhin Russian oncologic research center of Minzdrav of Russia, 115478 Moscow, Russia

The article presents data concerning differential diagnostic possibilities of evaluation of genuine iron-deficient anemia and anemia of chronic diseases. The variety of mechanisms of development of anemia of chronic diseases is demonstrated, including effect of humoral inhibitors of erythropoiesis, disorder of iron metabolism at the expense of its redistribution into cells of macrophage system, suppression of erythropoiesis resulted in redistributed or functional iron deficiency. The data is presented concerning significance in diagnostic of anemia of chronic diseases of such factors as content of ferritin, dissolving receptors of transferrin and role of hepcidin protein in pathogenesis of anemia of chronic diseases. The analysis of scientific publications demonstrated that hepcidin is a negative regulator of iron metabolism. Under iron-deficient anemia its level in blood decreases that contribute to extensive absorption of iron in gastrointestinal tract. On the contrary, under anemia of chronic diseases its content drastically increases and results in blocking of iron transport everywhere, including internal epithelium, macrophages, placenta and other types of cells. The hyper-production of hepcidin during infection and inflammation is responsible for anemia of chronic diseases. The perspectives of development of pharmaceuticals decreasing level of hepcidin for treatment of anemia of chronic diseases is demonstrated.

Key words: anemia; iron metabolism; ferritin; soluble receptors of transferrin; erythropoietin; hepcidin; oncologic patient

For citation: Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. The differential diagnostic possibilities in evaluation of iron-deficient condition under anemias. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (3): 144-150. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-3-144-150.

For correspondence: Zubrikhina G.N., doctor of medical sciences, leading research assistant. e-mail:

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 01.12.2015
Accepted 15.12.2015

Анемия (малокровие) – это снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови. Анемия, или анемический синдром (АС), является лишь симптомом какого-нибудь заболевания. Анемия существенно ухудшает качество жизни больного и течение основного заболевания [1, 2].

Критериями ВОЗ для диагностики АС считаются:

1. У мужчин гемоглобин менее 130 г/л, гематокрит менее 39%.
2. У женщин – гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36%.

По степени тяжести различают анемии:

- легкие (гемоглобин более 95 г/л) (I степень);
- умеренные (гемоглобин 80–94 г/л) (II степень);
- выраженные (гемоглобин 79–65 г/л) (III степень);
- тяжелые (гемоглобин менее 65 г/л) (IV степень).

Общепризнанной единой классификации анемий не существует.

Анемии делят по морфологическому признаку в зависимости от размера эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH):

Микроцитарные (MCV < 80 фл)	Гипохромные (MCH < 27 пг)
Нормоцитарные (MCV 80–100 фл)	Нормохромные (MCH 27–32 пг)
Макроцитарные (MCV > 100 фл)	Гиперхромные (MCH > 32 пг)

По патогенетическому признаку анемии делят на:

- I. Анемии вследствие кровопотери (острые постгеморрагические анемии).
- II. Хронические анемии:
 1. Анемии вследствие нарушения кроветворения:
 - а. железодефицитные;
 - б. В₁₂-(фолиево) дефицитные (мегалобластные) анемии.
 2. Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические):
 - а. наследственные гемолитические;
 - б. приобретенные гемолитические.
 3. Анемии хронических заболеваний.
 4. Апластические анемии.

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает очень важной проблему их дифференциальной диагностики.

Автоматические анализаторы крови, которыми оснащены современные клинико-диагностические лаборатории, дают объективную информацию о состоянии кровотока больного. Диагностический алгоритм должен базироваться не только на количественных показателях крови (концентрации гемоглобина, числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, ретикулоцитов и величины СОЭ), но и на ряде качественных характеристик эритроцитов, таких как MCV (средний объем эритроцитов), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (показатель, характеризующий распределение эритроцитов по объему), а также морфологической характеристики эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация, тельца Жолли и т. д.). На основе анализа тысяч клеток гематологические анализаторы способны представлять данные в виде гистограмм – распределение клеток по размерам. На распечатках результатов помещаются комментарии, описывающие возможную патологию эритроцитов, как например: ANISO – анизоцитоз, MICRO – микроцитоз, MACRO – макроцитоз, NYPO – гипохромия, HYPER – гиперхромия. В большинстве случаев отклонения от нормального распределения эритроцитов требуют дополнительного исследования мазка крови под микроскопом. Анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов – неспецифические признаки любой анемии

(чем тяжелее анемия, тем эти изменения эритроцитов более выражены). Определение числа лейкоцитов, тромбоцитов и подсчет лейкоцитарной формулы позволяет оценить вероятность наличия определенных заболеваний системы крови, которые могут сопровождаться анемией [3, 4].

В анализаторах высшего класса возможно определение числа ретикулоцитов (молодые формы эритроцитов, образовавшиеся из нормобластов после потери ими ядра) в процентах и абсолютных величинах, а также содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE). Последнее имеет важное диагностическое значение [5–7], так как в отличие от эритроцитов ретикулоциты обладают коротким сроком жизни. Они формируются и созревают в костном мозге за 1–2 дня, после чего покидают его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке. Показатель RET-HE дает четкое представление о количестве гемоглобина во вновь поступающих из костного мозга эритроцитах. В норме RET-HE колеблется от 28 до 35 пг.

Самая распространенная анемия железодефицитная (ЖДА).

В последние годы увеличивается число анемий, связанных с хроническими процессами в организме – анемиями хронических заболеваний.

В плане диагностики и лечения важно дифференцировать ЖДА от перераспределительного дефицита железа при АХЗ.

Железодефицитная анемия

При ЖДА организм теряет больше железа (Fe), чем получает из пищи, или же поступление Fe не удовлетворяет потребности организма в нем. Снижается содержание Fe в сыворотке и депо, нарушается образование гемоглобина (HGB), развивается микроцитарная гипохромная анемия. У всех больных ЖДА необходимо активно выявлять источники скрытой кровопотери. Женщины страдают значительно чаще мужчин.

Известно, что Fe является одним из важных участников многих метаболических процессов. Исключительная роль Fe в организме определяется уникальными биологическими функциями белков, в состав которых они включены. Fe относится к разряду облигатных биометаллов, без которых невозможно нормальное функционирование разнообразных биологических систем [8, 9]. Участвуя в тканевом дыхании, они поддерживают жизнеспособность клеток, в комплексе с порфирином входят в состав белков – хромопротеидов, обеспечивающих процессы биологического окисления, являются компонентом гема – структурной единицы гемоглобина – универсальной молекулы, осуществляющей связывание, транспорт и перенос кислорода тканям. Fe влияет на клеточный и неспецифический иммунитет, участвует в процессах митоза, биосинтеза коллагена, тирозина, катехоламинов и ДНК [10].

С другой стороны, Fe может оказывать токсическое воздействие, если его концентрация в организме превышает связывающую емкость железосодержащих белков. Токсичность свободного двухвалентного Fe объясняется его способностью запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов в биологических мембранах, повреждению структуры белков и нуклеиновых кислот [11, 12].

Обладающий высочайшей активностью гидроксильный радикал вызывает перекисное окисление липидов, разрывы нитей ДНК и деградацию других биомолекул. С его действием сейчас связывают развитие нейродегенеративных и опухолевых заболеваний. В настоящее время проблема перегрузки Fe рассматривается не только в аспекте нарушения функции паренхиматозных органов. Избыток Fe в организме сопряжен с активацией процессов биологического окисления, приводящих к образованию цитотоксических продуктов, дающих мутагенный и генотоксический эффект [13].

Общее содержание Fe в организме здорового взрослого человека составляет 3–5 г. 70% от этого количества входит в состав гемоглобина и 15–25% – ферритина и гемосидерина. Оставшаяся часть приходится на мышечный миоглобин, цитохромы и железосеропротеины, выполняющие функцию транспорта электронов в митохондриях, и железосодержащие ферменты (оксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы) [8]. В сутки в организм с пищей поступает 1–2 мг Fe. Наиболее интенсивное всасывание осуществляется в двенадцатиперстной и тощей кишке и отсутствует в подвздошной. Усвояемость Fe ограничена и определяется многими факторами, например, составом пищи, состоянием желудочно-кишечного тракта. Всасывание и транспорт Fe к клеткам осуществляют трансферрины – белки бета-глобулиновой фракции, синтезируемые печенью. Различают две формы трансферринов. Мукозный трансферрин секретируется с желчью в кишечник, где окисляет и связывает один или два атома Fe, и проникает в энтероцит. На базальной стороне клетки он отдает Fe ферритину или своему аналогу – плазматическому трансферрину (ТФ).

Плазматический ТФ, “нагруженный” Fe, разносится с током крови по организму. Fe ТФ очень прочно связано и не входит в клетку пассивно. Поэтому необходимы специфические механизмы для поступления комплекса железо–ТФ в клетку. Большинство клеток, в том числе и эритрокарициты и гепатоциты, содержат на мембране клетки, рецепторы к ТФ. Молекула ТФ, несущая до двух атомов Fe, присоединяется к экстрамедуллярному концу рецептора, после чего поглощается путем эндоцитоза. В сформированной везикуле происходит изменение рН, Fe меняет степень окисления (с трехвалентной на двухвалентную) и в дальнейшем используется для синтеза HGB или сохраняется в форме депонированного Fe. Под действием протеаз от рецептора отщепляется и попадает в кровь стабильный пептидный фрагмент, который называется растворимым рецептором (“soluble transferrin receptor”) ТФ (sTfR). Уровень sTfR отражает экспрессию рецепторов ТФ в организме. В отличие от других рецепторных систем, sTfR не деградирует во время утилизации Fe, не подвергается разрушению в лизосомах. При повышенной потребности в Fe цикл рецептора ТФ ускоряется и все больше рецепторов располагается на поверхности клетки, т. е. при недостатке Fe в организме происходит увеличение экспрессии рецепторов ТФ на эритроблесте и как следствие высокий уровень sTfR в сыворотке крови [14].

Через почки Fe не выводится; избыток его накапливается в печени в соединении с особым белком (ферритином). Депонированное Fe, или “Fe запаса”, количественно представляет наиболее значимую часть его в организме, уступая только “функционально активному Fe”, которое находится в основном в составе HGB и миоглобина. Основными формами депонированного Fe являются ферритин и гемосидерин, которые связывают “избыточное” Fe и откладываются практически во всех тканях организма, но особенно интенсивно в печени, селезенке, мышцах, костном мозге. Интегральным показателем количества “запаса Fe” в организме является концентрация ферритина в плазме или сыворотке крови.

Ферритин (ФР) – комплекс, состоящий из гидрата закиси Fe⁺³ и белка апоферритина. Апоферритин покрывает в виде оболочки ядро из гидрофосфата Fe. Внутри молекулы (в ядре) содержится одно или несколько кристаллов FeOОН. Ионы Fe⁺² диффундируют через поры, окисляются до Fe⁺³, превращаются в FeOОН и кристаллизуются. Fe может мобилизоваться из ФР при участии супероксидрадикалов, образующихся в активированных лейкоцитах. ФР содержит примерно 15–20% общего Fe в организме. ФР, циркулирующий в крови, прямо коррелирует с количеством депонированного Fe в организме. При отсутствии хронических заболеваний

реальным показателем количества “запаса Fe” в организме является концентрация ФР в плазме или сыворотке крови, т. е. при ЖДА показатели ФР в сыворотке дают достаточно точное представление о количестве Fe в организме.

Таким образом, характерной особенностью ЖДА является резкое снижение содержания ФР и высокий уровень sTfR. Анемия при ЖДА микроцитарная (MCV менее 80 фл), гипохромная (МСН менее 27 пг), с низким содержанием HGB в ретикулоците (RET-HE) – менее 28 пг.

Основной задачей терапии ЖДА является устранение дефицита Fe в организме. После верификации железодефицитного состояния необходимо выявление причины, лежащей в основе данного АС. Основные причины ЖДА: хронические кровопотери, нарушение всасывания Fe (энтериты) и повышенная потребность (беременность, лактация).

Ранее существовало мнение, что в легких случаях дефицит Fe можно устранить диетотерапией. Однако в настоящее время существуют многочисленные данные, свидетельствующие о том, что устранение дефицита Fe в организме с помощью диетической коррекции невозможно. Оказалось, что из пищевых продуктов всасывание Fe ограничено. Так, даже при сбалансированном рационе питания, обогащенного продуктами с высоким содержанием Fe, всосаться может не более 2,5 мг Fe в сутки. Потеря с калом составляет 1 мг в сутки. При применении лекарственных препаратов, содержащих двухвалентные соли Fe, оно усваивается в 20 раз больше. При выборе пищевого рациона следует ориентироваться не на общее содержание в нем Fe, а на форму, в которой оно представлено. Объясняется это значительно большей эффективностью абсорбции гемового Fe по сравнению с другими ферросодержащими соединениями. Fe в составе гема активно захватывается и всасывается клетками слизистой кишечника в неизменном виде. В то же время всасывание Fe из злаков, фруктов и овощей значительно ниже из-за присутствия в них оксалатов, фитатов, фосфатов, танина и других ингибиторов ферроабсорбции. Так, коэффициент абсорбции Fe из говядины или телятины (гемовое железо) составляет 17–25%, а для Fe из фруктов – не более 2–3%. Однако полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь покрыть физиологическую потребность организма в Fe, но не устранить его дефицит [15].

В последние годы на фармацевтическом рынке появилось большое количество новых железосодержащих препаратов. “Усвояемость” Fe из лекарственного препарата зависит от процента активного Fe, входящего в препарат. В настоящее время для перорального приема используют препараты Fe в основном в виде двухвалентных солей (сульфат, фумарат или глюконат Fe) и в виде Fe(III) – гидроксид-пальмитозного комплекса, однако в последнее время значительно сузился спектр препаратов, содержащих соли Fe(III). Последнее связано с тем, что активность утилизации Fe из содержащих соли Fe(III) лимитируется определенным уровнем рН желудочного сока. Как правило, ферротерапия проводится длительно. Курс лечения может занимать от нескольких недель до нескольких месяцев. Поэтому выбор препарата требует особого внимания. Нормализация HGB не является критерием отмены лечения. Обязателен контроль содержания в крови ФР. Он должен быть не менее 100 нг/мл.

Возможность использования в анализаторах показателя RET-HE позволяет четко проследить за восстановлением HGB. Содержание RET-HE коррелирует с процентом гипохромных эритроцитов. Уже в первые 2 нед на фоне лечения препаратами Fe больных ЖДА отмечается повышение гемоглобинизации ретикулоцитов и снижение процента гипохромных эритроцитов. Важно отметить, что в отличие от биохимических показателей на значение RET-HE не влияют воспалительные и другие заболевания.

Нарушения регуляции метаболизма Fe, вызванные наследственными или приобретенными причинами, ведут к дефициту или избытку Fe в организме, чреватые серьезной патологией. Несмотря на огромные успехи в диагностике и терапии ЖДА, не все случаи данной патологии находят объяснение. Формируется раздел, пока не изученных у человека, генетических дефектов железосвязывающих протеинов, постепенно истощающих запасы Fe, что также в итоге приводит к ЖДА. Казалось бы решенная проблема лечения ЖДА остается насущной для медицины [16].

Анемия хронических заболеваний

Анемия, возникающая у больных с инфекцией, воспалением, неоплазмами и продолжающаяся более 1–2 мес, обозначается как анемия хронических заболеваний (АХЗ). По распространенности АХЗ занимает второе место среди анемий. Этот синдром обусловлен как спецификой основного заболевания, так и проводимой терапией [17, 18]. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции, злокачественных новообразований аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины, в частности фактор некроза опухоли (ФНО α), интерферон- γ (ИТФ- γ) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен Fe, подавляют процесс дифференцировки клетко-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) – ключевого гормона для эритропоэза. Медиаторы воспаления повинны в укорочении жизни эритроцитов с 120 до 90–60 дней [19–21].

В целом эти процессы ведут к снижению концентрации Fe в циркулирующей крови, накоплению Fe в макрофагах и таким образом ограничивают доступное использование его предшественниками эритроцитов. В результате развивается функциональный дефицит Fe, т. е. при достаточном его количестве в организме оно не может быть использовано для построения HGB, так как важным патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушенная мобилизация Fe из депо [22–24].

Таким образом, в патогенезе АХЗ основное значение имеют:

- нарушение метаболизма железа;
- действие гуморальных ингибиторов эритропоэза;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
- относительная недостаточность ЭПО.

Процессы воспаления и новообразования сопровождаются повышением содержания ФР. Это повышение происходит параллельно с повышением уровней плазменных белков острой фазы, гаптоглобина и С-реактивного белка. Следовательно, в этих условиях сывороточный ФР ведет себя как белок острой фазы воспаления и вследствие этого может давать ложное повышение величин ФР в отсутствии каких-либо изменений в общих запасах Fe в организме. Вследствие этого сывороточный уровень ФР у больных с АХЗ повышен. При сопутствующем дефиците Fe он снижается, но никогда не бывает таким низким, как при ЖДА. Дефицитом Fe у этих больных можно считать уровень ФР в сыворотке крови менее 100 нг/мл, об отсутствии дефицита свидетельствует его уровень более 100 нг/мл [25].

Как правило, анемия при АХЗ вначале нормоцитарная нормохромная с нормальным содержанием RET-HE, но постепенно, если процесс не ликвидируется, прогрессирует, то на следующем этапе возникает нормоцитарная гипохромная анемия и на завершающем этапе – микроцитарная гипохромная анемия. Микроцитоз при АХЗ, если он наблюдается, не достигает такой степени, как при ЖДА: MCV менее 72 фл наблюдается редко [26].

Важным дифференциально-диагностическим критерием истинной ЖДА и дефицита Fe, сочетающегося с АХЗ, может служить sTfR, уровень которых в сыворотке крови зависит только от оксигенации организма и не зависит от степени воспалительного процесса. Сывороточный уровень sTfR при АХЗ в норме или снижен в противоположность ЖДА, при которой он резко повышен. При опухолях желудочно-кишечного тракта часто возникает истинный дефицит Fe (ЖДА) вследствие частых кровопотерь [27].

Как было сказано, регуляция эритропоэза – сложный процесс, в котором участвуют различные ростовые цитокины. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим ЭПО.

Еще в самом начале XX столетия в опытах на лабораторных животных было показано, что введение сыворотки крови от анемичных животных здоровым повышает у последних показатели эритропоэза. Французские ученые Carnot и De Flandre в 1906 г. высказали предположение о возможном существовании в организме гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и назвали его гемопоэтином (ЭПО). В чистом виде гормон был выделен лишь в 1977 г., а в 1985 г. ген клонирован и экспрессирован на клетках яичника китайского хомячка. Предполагаемый гуморальный активатор впервые был назван ЭПО в 1948 г. Bonsdorff & Jalavisto. В 1950 г. была установлена взаимосвязь между продукцией ЭПО и гипоксией [28].

ЭПО – гликопротеиновый гормон, который вырабатывается главным образом в почках и в меньшей степени в печени.

Методом гибридизации показано, что в почках ЭПО локализуется в основном в перитубулярных интерстициальных фибробластах коры. Эпоциты непосредственно примыкают к проксимальному эпителию канальцев. Остальная часть ЭПО вырабатывается гепатоцитами и печеночными фибробластоподобными клетками, так называемыми Ito-клетками.

ЭПО является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме человека и животных, первичным медиатором нормальной физиологической реакции на гипоксию. Основная особенность ЭПО – контроль пролиферации и дифференцировки клеток – предшественников эритроидного ряда. Наиболее выраженное действие ЭПО оказывает на самые начальные эритроидные клетки – предшественники (БОЕ-Э и КОЕ-Э) и менее выраженное постепенно снижающееся на потомках их созревания и дифференцировки, т. е. морфологически идентифицируемые молодые эритроидные элементы (проэритробласты, базофильные, полихроматофильные и оксифильные нормобласты). На этих клетках выявлен рецептор к ЭПО. На зрелые эритроциты ЭПО не действует, так как они не содержат к нему рецептора. Другой важной особенностью ЭПО является свойство предотвращать апоптоз клеток-предшественников на поздних стадиях развития за счет подавления фагоцитоза макрофагами.

Уровень продукции новых эритроцитов в костном мозге соответствует уровню эндогенного ЭПО в плазме. Неадекватная гипоксии выработка эндогенного ЭПО может привести к развитию анемии.

У здоровых людей уровень ЭПО в плазме варьирует в пределах от 4,3 до 32,9 мЕ/мл. Запасов ЭПО в организме не обнаружено. Уровень гормона в сыворотке низкий, но относительно стабильный. Образование ЭПО не индуцируется посредством нервной или гуморальной регуляции. Процесс выработки ЭПО является кислородзависимым: в физиологических условиях в ответ на уменьшение тканевой оксигенации синтез ЭПО в почке повышается. Гормон связывается со специфическими рецепторами на поверхности предшественников эритроцитов в костном мозге, стимулируя их развитие,

пролиферацию и в конечном итоге увеличивая концентрацию HGB. Таким образом, сигналом для увеличения синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия: в ответ на уменьшение ее ниже порогового уровня в почках и печени активизируется большее число эпоцитов, находившихся до этого в покое, вследствие чего продуцируется дополнительное количество гормона. Рост числа эритроцитов снижает образование ЭПО. Уровень ЭПО не зависит от пола и возраста, т. е. также стабилен, как, например, число эритроцитов. Поэтому количество ЭПО, находящегося в сыворотке крови, соответствует количеству вырабатываемого в организме гормона.

Учитывая, что гормон представляет собой мощный фактор роста, активность которого проявляется в достаточно низких концентрациях, его продукция в организме строго и постоянно регулируется. Лишь при уровне гемоглобина в крови ниже 105 г/л уровень ЭПО в сыворотке крови адекватно повышается.

У больных с хронической почечной недостаточностью происходит уменьшение популяции эритропоэтин-продуцирующих клеток, и синтез ЭПО не может поддерживаться в пределах приемлемых значений независимо от уровня доставки кислорода. Поддерживать адекватный уровень гормона в течение длительного времени пациенты с патологией почек не способны, развивается эритропоэтин-дефицитная анемия. Число случаев с этим видом анемии в настоящее время прогрессивно растет в связи с увеличением числа хронических, в том числе онкологических, заболеваний и применением более жестких схем лечения, в том числе высокодозной химиотерапии.

Моделью адекватной продукции ЭПО степени анемии является ЖДА, апластическая и гемолитическая анемии, которые протекают с повышенным уровнем ЭПО, тогда как при АХЗ эритропоэтиндефицитная анемия сопровождается низкими показателями ЭПО, не соответствующими степени выраженности анемии и обусловленными нарушением выработки адекватного количества ЭПО в почках [28].

Удельный вес данных патогенетических факторов различается у отдельных пациентов, что определяет варибельность ответа на рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО). Хороший эффект рчЭПО вероятнее у тех пациентов с АХЗ, у которых анемия связана с пониженной продукцией эндогенного ЭПО и угнетением эритропоэза провоспалительными цитокинами [29].

Определение уровня сывороточного ЭПО используется в качестве дополнительного теста для выявления причин анемии или эритроцитоза. ЖДА, гемолитическая и апластическая анемии протекают с повышением уровня ЭПО, тогда как АХЗ сопровождается низкими уровнями ЭПО. Истинная полицитемия, или первичный эритроцитоз гематологических больных, проявляющаяся нестимулированной продукцией эритроцитов, сопровождается снижением уровня сывороточного ЭПО или показатели остаются в пределах нормы.

При проведении эритропоэтинтерапии большое значение имеет оценка состояния запасов железа в организме и метаболизм этого важнейшего для эритропоэза элемента. Ответная реакция на ЭПО зависит от снабжения Fe эритропоэтинчувствительных клеток костного мозга. Вводимые дозы ЭПО должны соответствовать имеющемуся в организме функционально доступному Fe. В противном случае реакция костного мозга на ЭПО будет сниженной. Следовательно, при проведении эритропоэтинтерапии следует учитывать возможность развития недостаточности Fe у пациентов. Универсальным правилом для врачей, проводящих эритропоэтинтерапию, должен быть обязательный мониторинг показателей обмена Fe. Существует несколько простых и доступных тестов для оценки метаболизма Fe в организме. К ним относятся уровень сывороточного Fe, содержание сывороточного ФР. Од-

ним из параметров, отражающих положительную реакцию на ЭПО, является увеличение числа циркулирующих sTfR на 25% и более по сравнению с периодом до лечения. Этот параметр в настоящее время может быть широко рекомендован для практических целей [30].

Показателями ответной реакции на ЭПО при мониторинге больных, получающих препарат, являются количество HGB и число ретикулоцитов. Увеличение концентрации HGB через 2–4 нед после начала эритропоэтинтерапии является достоверным подтверждением чувствительности к ЭПО. Однако этот параметр не может быть полезным для оценки реакции на эритропоэтинтерапию у пациентов, получающих трансфузии эритроцитов и/или сопутствующую химиотерапию. Значительное увеличение числа ретикулоцитов служит достоверным показателем хорошей ответной реакции на ЭПО.

Таким образом, ЭПО – это гликопротеин, являющийся митозостимулирующим фактором и гормоном дифференцировки, способствующим образованию эритроцитов из стволовых клеток. ЭПО стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток в зрелые эритроциты. Чувствительность эритроидных клеток к ЭПО пропорциональна степени их зрелости.

Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой точностью определять уровень ЭПО в сыворотке крови. Определение уровня сывороточного ЭПО используется в качестве дополнительного теста для выявления причин анемии или эритроцитоза. При лечении больных препаратами групп ЭПО необходимо проводить постоянный мониторинг как количественных показателей крови (числа эритроцитов, гематокрита, гемоглобина, ретикулоцитов), так и тестов для оценки метаболизма Fe в организме. К ним относятся ферритин, sTfR, а также уровень ЭПО в сыворотке крови.

Абсорбция Fe, его рециркуляция, хранение и утилизация являются процессами, связанными, но дистанционно удаленными. Белки, ответственные за метаболизм Fe, получают сигналы от различных тканей организма. Когда количество Fe в организме ниже критического уровня, энтероцит увеличивает его абсорбцию, пока не произойдет насыщения, после чего происходит восстановление внутреннего эпителия и абсорбция Fe снижается. Было высказано предположение, что существует выраженная обратная связь между количеством Fe в организме и его всасываемостью в пищеварительном тракте. На роль универсального гуморального регулятора метаболизма Fe претендовали одно время сывороточный ФР, ТФ, sTfR. Однако в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма Fe является гепцидин [31].

Гепцидин (Hepcidin) – железорегулирующий острофазный белок обладает ярко выраженными антибактериальными свойствами: способен разрушать бактериальные мембраны, создавая неблагоприятное микроокружение для микробов, попавших в кровоток. Гепцидин, индуцируя накопление Fe макрофагами, лишает микроорганизмы необходимого компонента для продукции супероксиддисмутазы, которая в свою очередь защищает их от кислородных радикалов хозяина. Этот антимикробный пептид синтезируется в печени [32]. Однако роль гепцидина значительно многообразнее, чем антибактериальная защита. Связь между гепцидином и метаболизмом Fe была впервые показана Pigeon и соавт. [33], которые доказали, что избыток Fe индуцирует синтез гепцидина гепатоцитами. Вырабатываемый в избытке, он вызывает снижение абсорбции Fe энтероцитами.

Работами D. Weinstein, E. Nemeth [34, 35] доказано, что гиперпродукция гепцидина во время инфекции и воспаления ответственна за возникновение дефицита Fe при АХЗ. Эти работы были проведены как в модельных экспериментах

на трансгенных линиях мышей, так и на людях с инфекционными заболеваниями и воспалением. Гепцидин дает блокирующим эффект на транспорт Fe повсеместно, включая внутренний эпителий, макрофаги, плаценту и другие типы клеток. У людей с гепцидинпродуцирующими аденомами развивается железодефицитное состояние, резистентное к терапии препаратами Fe. Любой патологический процесс, сопровождающийся хронической активацией иммунной системы (опухоль, аутоиммунные заболевания, инфекция) может сопровождаться повышением концентрации гепцидина, что приводит к недостаточному поступлению Fe в костный мозг, несмотря на его существенные запасы в организме.

Учитывая взаимодействие между интерлейкинами и гепцидином, можно представить следующую схему: ИЛ-6 как основной провоспалительный агент резко увеличивается при воспалении, что способствует выработке гепцидина гепатоцитами. Гепцидин блокирует выход Fe из макрофагов и абсорбцию Fe в кишечнике, что приводит к анемии [36–39].

Обратная реакция возникает при выраженной гипоксии при ЖДА. В этих условиях наблюдается уменьшение экспрессии гена гепцидина, что ведет к увеличению захвата Fe как из макрофагов, так и из кишечника [40–42]. При гипоксии происходит увеличение HIF-1 α (гипоксия индуцированного фактора), который контролирует экспрессию гена ЭПО, тем самым включаясь в метаболизм Fe. Параллельно происходит увеличение уровня ЭПО и эритропоэтической активности, что ведет к быстрой мобилизации Fe из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию Fe для синтеза HGB.

Использование рекомбинантного гепцидина может открыть новые возможности для лечения многих заболеваний, особенно гемохроматозов, таких как ювенильный гемохроматоз, гемохроматоз, вызванный мутациями в гене Hfe Fe (фактор высокого Fe), название которого известно теперь в виде аббревиатуры HFE. При АХЗ, часто устойчивой к терапии ЭПО, подавление гепцидина может привести к выходу депонированного в макрофагах Fe и соответственно нормализации уровня HGB. Такое воздействие рекомбинантным гепцидином на кроветворение показано в эксперименте [43]. Полученные в эксперименте антитела к рецептору Ил-6 способствовали снижению выработке гепцидина и нормализации кроветворения [44].

Лечение АХЗ представляет сложную задачу. Достижения в понимании патофизиологии АХЗ позволили определить основные подходы к ее терапии: лечение основного заболевания, использование агентов усиливающих эритропоз (рекомбинантные эритропоэтины), и доступность Fe. Стратегию будущего связывают с применением антагонистов гепцидина с целью преодоления задержки Fe в ретикулоэндотелиальной системе, гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоз при воспалении.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 5–6, 9, 14, 22–24, 27, 29, 32–44 см. REFERENCES)

1. Бредер В.В., Горбунова В.А., Бесова Н.С. Анемия в онкологической практике. В кн.: Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Базин С.Г. и др. *Этюды химиотерапии*. М.: «Литтерра»; 2006: 308–28.
3. Козинец Г.И. *Физиологические системы организма человека, основные показатели*. М.: Триада-Х; 2000.
4. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. *Лабораторно-клиническая диагностика анемий*. М.: МИА; 2004.
7. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Алгоритм лабораторной диагностики анемического синдрома у онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;

- (7): 19–24.
8. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В., Мамукова Ю.И., Цыбульская М.М. Регуляция метаболизма железа. *Педиатрия*. 2006; 85 (6): 94–8.
10. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технологии живых систем*. 2013; 10 (5): 3–12.
11. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*. М.: Фирма «Слово»; 2006.
12. Горожанская Э.Г., Свиридова С.П., Зубрихина Г.Н. *Свободнорадикальное окисление и основные механизмы антиоксидантной защиты в норме и при злокачественной патологии*. М.; 2010.
13. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания*. Новосибирск; 2008.
15. Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2009; 17 (23): 1517–21.
16. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клиническая онкогематология*. 2010; 3 (3): 278–83.
17. Гороховская Г.Н., Петина М.М. Анемия при злокачественных новообразованиях: принципы терапии. *Современная онкология*. 2011; 13 (2): 17–21.
18. Бельский Д.А., Галушко Е.А. Анемия у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (2): 64–8.
19. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология*. 2012; 5 (4): 296–304.
20. Птушкин В.В. Анемия и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*. 2013; 6 (1): 91–6.
21. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Дифференциальная диагностика анемий у онкологических больных. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2006; (2): 19–21.
25. Льюис С.М., Бейн Б., Буйте И. *Практическая лабораторная гематология*: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
26. Рукавицын О.А., ред. *Гематология*. СПб.: «Детство-пресс»; 2007: 106–21.
28. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы). *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007; 18 (1): 10–5.
30. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
31. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И., Мамукова Ю.И., Романова Е.А. и др. Гепцидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008; 87 (1): 67–74.

Поступила 01.12.15

Принята к печати 15.12.15

REFERENCES

1. Breder V.V., Gorbunova V.A., Besova N.S. Anemia in oncological practice. In: Gorbunova V.A., Artamonova E.V., Bazin S.G. et al. *Studies Chemotherapy. [Etyudy Khimioterapii]*. Moscow: "Litterra"; 2006: 308–28. (in Russian)
2. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001; 91 (12): 2214–21.
3. Kozinets G.I. *Physiological Systems of a Human Body, Main Indicators. [Fiziologicheskie sistemy organizma cheloveka, osnovnye pokazateli]*. Moscow: Triada-Kh; 2000. (in Russian)
4. Pogorelov V.M., Kozinets G.I., Kovaleva L.G. *Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. [Laboratorno-klinicheskaya diagnostika anemiy]*. Moscow: MIA; 2004. (in Russian)
5. 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.
6. Mast A.E., Blindar M.F., Dietzen D.J. Reticulocyte hemoglobin content. *Am. J. Hematol*. 2008; 83 (4): 301–10.
7. Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. Algorithm of

- laboratory diagnostics of an anemia syndrome in oncological patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (7): 19–24. (in Russian)
8. Kazyukova T.V., Levina A.A., Tsvetaeva N.V., Mamukova Yu.I., Tsybul'skaya M.M. Regulation iron metabolism. *Pediatrics*. 2006; 85 (6): 94–8. (in Russian)
 9. Testa U. Recent developments in the understanding of iron metabolism. *Hematol. J.* 2002; 3 (2): 63–80.
 10. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Features of an iron metabolism in oncological patients. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2013; 10 (5): 3–12. (in Russian)
 11. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Oxidative Stress. Prooxidants and Antioxidants*. [Okislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty]. Moscow: Firma "Slovo"; 2006. (in Russian)
 12. Gorozhanskaya E.G., Sviridova S.P., Zubrikhina G.N. *Free Radical Oxidation and the Main Mechanisms of Antioxidative Protection in Norm and at Malignant Pathology*. [Svobodnoradikal'noe okislenie i osnovnyye mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v norme i pri zlokachestvennoy patologii]. Moscow; 2010. (in Russian)
 13. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. *Oxidative Stress. Pathological States and Diseases*. [Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolvaniya]. Novosibirsk; 2008. (in Russian)
 14. Wang W., Knovich M.A., Coffiman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1800 (8): 760–9.
 15. Dvoretzkiy L.I. Iron deficiency anemia in practice of the physician. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 17 (23): 1517–21. (in Russian)
 16. Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Mamukova Yu.I. Bases of regulation of iron metabolism. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3 (3): 278–83. (in Russian)
 17. Gorokhovskaya G.N., Petina M.M. Anemia of malignant tumors: principles of therapy. *Sovremennaya onkologiya*. 2011; 13 (2): 17–21. (in Russian)
 18. Belen'kiy D.A., Galushko E.A. Anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (2): 64–8. (in Russian)
 19. Rukavitsyn O.A. Topical issues of diagnostics and treatment of anemia at chronic diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5 (4): 296–304. (in Russian)
 20. Ptushkin V. V. Anemia and iron deficiency in oncological patients. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013; 6 (1): 91–6. (in Russian)
 21. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Differential diagnosis of anemia in oncological patients. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N. Blokhina RAMN*. 2006; (2): 19–21. (in Russian)
 22. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegård G., Bokemeyer C., Gascón P. et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*. 2004; 40 (15): 2293–306.
 23. Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab. Hematol.* 2005; 11 (1): 14–23.
 24. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–23.
 25. Lewis S.M., Bein B.J., Bates I. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2009.
 26. Rukovitsyn O.A., ed. *Hematology*. [Gematologiya]. St. Petersburg: "Detstvo-press"; 2007: 106–21. (in Russian)
 27. Beale A.L., Penney M.D., Allison M.C. The prevalency of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005; 7 (4): 398–402.
 28. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Diagnostically importance an erythropoietin level determination in clinical practice (review). *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N. Blokhina RAMN*. 2007; 18 (1): 10–5. (in Russian)
 29. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S., Cremieux P.Y., Demetri G.D., Sarokhan B.J. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of the life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002; 95 (4): 888–95.
 30. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. *Erythropoiesis, Erythropoietin, Iron. Molecular and Clinical Aspects*. [Eritropoez, eritropoetin, zhelezo. Molekulyarnye i klinicheskie aspekty]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
 31. Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V., Sergeeva A.I., Mamukova Yu.I., Romanova E.A. et al. Heparin as iron regulator of the homeostasis. *Pediatrics*. 2008; 87 (1): 67–74. (in Russian)
 32. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Heparin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (11): 7806–10.
 33. Pigeon C., Hyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P. et al. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial hepcidin is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (11): 7811–9.
 34. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002; 100 (10): 3776–81.
 35. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Heparin a putative mediator of anemia of inflammation is type II acute phase protein. *Blood*. 2003; 101 (7): 2461–3.
 36. Nemeth E., Rivera S., Gabanjan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K. et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (9): 1271–6.
 37. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (9): 1251–3.
 38. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L., Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (6): 1906–10.
 39. Armitage A.E., Eddowes L.A., Gileadi U., Cole S., Spottiswoode N., Selvakumar T.A. et al. Hepsidin regulation by innate in immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011; 118 (15): 4129–39.
 40. Detivaud D.M., Nemeth E., Boudjema K., Turlin B., Troadec M.B., Leroyer P. et al. Heparin levels in human are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood*. 2005; 106 (2): 746–8.
 41. Deucher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (5): 301–8.
 42. Ganz T., Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 347–60.
 43. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010; 115 (17): 3616–24.
 44. Pietrangolo A. Heparin in human iron disorders: therapeutic implication. *J. Hepatol.* 2011; 54 (1): 173–81.