

Анемия хронических заболеваний

В. Ю. Павлова¹, кандидат медицинских наук

М. А. Смольков

ФГБУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме. Анемический синдром имеет очень широкое распространение среди населения и достаточно часто встречается в практической деятельности любых специалистов. Среди различных патогенетических вариантов анемия хронических заболеваний занимает второе место и диагностируется при многих патологических состояниях, таких как злокачественные и длительные воспалительные процессы. Данный вид анемии обнаруживается в 27% случаев среди других анемий, но следует отметить, что частота встречаемости этой анемии при некоторых хронических заболеваниях может достигать 100%. В статье приведены основные сведения о ведущих звеньях патогенеза и лечения анемии хронических заболеваний. В основе патогенеза лежит нарушение обмена железа: обмена гепцидина, ферропортина. Факторами, стимулирующими выработку гепцидина, являются воспалительные цитокины. Для диагностики данного вида анемии необходим тщательный сбор анамнеза и поиск длительно текущего хронического заболевания, оценка состояния обмена железа и уровня трансферрина, также необходимо дифференцировать данный вид анемии от железодефицитной. Различие между анемией хронического заболевания и железодефицитной в том, что для последней характерен абсолютный недостаток железа и оно недоступно молодым предшественникам эритроида. Значимым фактором является определение типа железодефицита после постановки диагноза анемии хронического заболевания. Основой терапевтического подхода к ее лечению является лечение основного заболевания. В случае, когда это невозможно, необходимо компенсировать анемию иными методами. Современная медицина предлагает 4 рациональных подхода к лечению анемии хронического заболевания: заместительную терапию компонентами крови, ферротерапию, применение стимуляторов эритропоэза, направленную цитокинотерапию.

Ключевые слова: анемия, анемия хронических заболеваний, патогенез анемии хронических заболеваний, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, онкология.

Для цитирования: Павлова В. Ю., Смольков М. А. Анемия хронических заболеваний // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 51-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010

Anemia of chronic disease

V. Yu. Pavlova¹, M. A. Smolkov

Kemerovo State Medical University of Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

Abstract. Anemic syndrome is very widespread among the population. Among the pathogenetic variants, anemia of chronic diseases ranks second among various pathogenetic processes, such as prolonged inflammatory processes. This type of anemia occurs in 27% of cases among other anemias, but it should be noted that the incidence of this anemia in some chronic diseases can reach 100%. The article provides basic information about the leading links in the pathogenesis and treatment of anemia of chronic diseases. The pathogenesis is based on a violation of iron metabolism: the exchange of hepcidin, ferroportin, factors that stimulate the production of hepcidin, inflammatory cytokines. To diagnose this type of anemia, it is necessary to carefully collect anamnesis and search for a long-term chronic illness, assess the state of iron metabolism and the level of transferrin, and it is also necessary to differentiate this type of anemia from iron deficiency. The difference between anemia of chronic disease and iron deficiency is that the latter is characterized by an absolute lack of iron, and it is inaccessible to young erythroid precursors. A significant factor is the determination of the type of iron deficiency after the diagnosis of anemia of chronic disease. The basis of the therapeutic approach to the treatment of anemia of chronic disease is the treatment of the underlying disease. In the case when this is not possible, it is necessary to compensate for the anemia by other methods. Modern medicine offers 4 rational approaches to the treatment of anemia of chronic disease: replacement therapy with blood components; ferrotherapy; the use of erythropoiesis stimulants; targeted cytokine therapy.

Keywords: anemia, chronic diseases, anemia of chronic diseases pathogenesis, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, oncology.

For citation: Pavlova V. Yu., Smolkov M. A. Anemia of chronic disease // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 51-55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010

Анемический синдром имеет очень широкое распространение среди населения и достаточно часто встречается в практической деятельности любых специалистов. Данные истинной распространенности достаточно сложно установить, так как это зависит от двух моментов: 1) факта обращения пациентов в медицинские учреждения; 2) того, каким образом будет закодировано это состояние в медицинской документации. Хорошо известен

тот факт, что в большинстве случаев анемия имеет вторичный генез.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), порядка 1,62 млрд человек, или 24,8% от общей численности населения планеты, страдают от различных патогенетических вариантов анемии. В 2008 г. был опубликован отчет ВОЗ по результатам анализа распространенности анемического синдрома, высокий его уровень обнаружился среди детей дошкольного возраста (76,1%), беременных (69,0%) и небеременных женщин (73,5%), более низкий уровень —

¹ Контактная информация: vera.4447.kem@mail.ru



среди детей школьного возраста (33,0%), мужчин (40,2%) и пожилых людей (39,1%) [1].

Со студенческой скамьи у большинства специалистов остаются данные о том, что развитие анемии напрямую ассоциируется с дефицитом железа. И действительно, железодефицитная анемия (ЖДА) занимает лидирующие позиции в этиологии анемического синдрома. Согласно данным последних лет, по частоте встречаемости из всех патогенетических вариантов анемий на второе место выходит анемия хронических заболеваний (АХЗ), и частота ее встречаемости прогрессивно увеличивается (рис. 1). На этот момент хотелось бы обратить особое внимание, так как при выявлении снижения уровня гемоглобина в общей врачебной практике специалисты чаще всего оперируют только диагнозом ЖДА.

Данный патогенетический вариант анемии обусловлен длительно текущим патологическим процессом вне состояния компенсации с развитием различных механизмов воспаления. В настоящее время наиболее изучены и приняты как этиологический фактор АХЗ такие патологические состояния, как различные инфекционные процессы: бактериальные, вирусные (хронические), грибковые и паразитарные. У данной категории пациентов этот вариант анемии встречается с частотой от 18% до 95%. Данный показатель будет зависеть от длительности и активности патологического процесса. Среди пациентов с различными злокачественными процессами (гемобластозами и солидными опухолями) — от 30% до 77%, при различных аутоиммунных заболеваниях — от 8% до 71%, при хронической болезни почек (ХБП) распространенность данного варианта анемии составляет до 50% [2].

Одним из наиболее изученных ведущих факторов развития АХЗ является повышенный синтез белка гепцидина. Гепцидин (*hepcidin*) — это небольшой 25-аминокислотный пептид печени, богатый цистеином, который действует как системный железорегулирующий гормон (регулирует транспорт железа из ткани в плазму); его уровень в значительной степени зависит от содержания железа в организме, наличия гипоксии и воспаления [3].

Ведущими факторами, стимулирующими выработку гепцидина, являются различные воспалительные цитокины, особенно интерлейкин ИЛ-6 — один из первичных индукторов экспрессии гепцидина, соответственно, синтез данного белка повышается при наличии активности патологического процесса. В обычных условиях высвобождение гепцидина из гепатоцитов и всасывание его в кишечнике происходит под действием нагрузки организма железом, но при воспалительных процессах выработку гепцидина больше не регулирует уровень железа (если он низкий в плазме, синтез гепцидина должен подавляться); в случае повышения уровня ИЛ-6 возрастает и секреция гепцидина [3].

Одна из особенностей регуляторного механизма гепцидина состоит в том, что он связывается с единственным белком, осуществляющим экспорт железа, — ферропортином. В результате данной реакции происходит индукция фосфорилирования аминокислот, которые расположены на внутриклеточной петле ферропортина, тем самым запускается сложная реакция интернализации комплекса гепцидин—ферропортин. В результате работы данных сложных механизмов происходит блокирование экспорта железа из макрофагов и гепатоцитов в плазму и возможности поглощать железо клетками эпителия двенадцатиперстной кишки.

Другим важным патогенетическим механизмом развития АХЗ является неадекватно низкая продукция эндогенного эритропоэтина (ЭПО) в ответ на снижение уровня гемоглобина (Hb) вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. В то же время ЭПО-индуцированная пролиферация и дифференциация ранних предшественников эритроцитов снижается. Все вышеперечисленные механизмы совместно приводят к укорочению времени жизни эритроцитов (рис. 2) [4].

В некоторых источниках литературы данный вариант анемии относят к перераспределительному механизму ее развития, предполагающему перераспределение железа из сосудистого русла и функции построения гемоглобина на депонирование в макрофагах. В результате разнонаправленных особенностей концентрации железа в различных структурах организма развивается состояние так называемого «функционального дефицита железа». Данное состояние обусловлено тем, что даже при достаточной концентрации в организме железа, которое расположено в макрофагальном депо, оно становится недоступным для нормального эритропоэза [5].

При различных состояниях имеется ряд особенностей развития АХЗ.

Развитие АХЗ при аутоиммунных заболеваниях

Патогенез АХЗ при аутоиммунных заболеваниях можно рассмотреть на примере наиболее часто встречающейся патологии подобного рода — ревматоидного артрита (РА). Согласно различным литературным данным, у пациентов с РА анемический синдром регистрируется в 30-70% случаев. В зависимости от особенностей патогенетических вариантов лидирующие позиции занимает АХЗ — 25-64% случаев, на втором месте по частоте находится ЖДА — 36-48,4%, и несколько реже регистрируется B_{12} -дефицитная анемия — 24-29%. В более редких случаях отмечаются другие варианты анемий — смешанные, различные варианты гемолитических, апластическая анемия [6, 7].

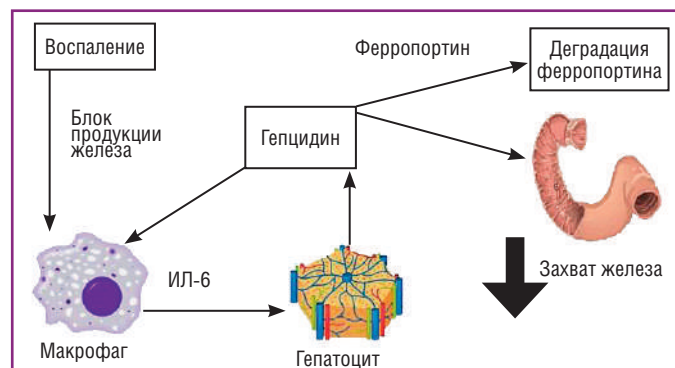


Рис. 2. Патогенез действия гепцидина на обмен железа

В патогенезе анемического синдрома при РА участвуют все те же механизмы, также уровень различных цитокинов и активность патологического процесса значительно возрастают по мере выраженности клинических проявлений РА (рис. 3) [6].

Развитие АХЗ при ХБП

Одним из патогенетических вариантов, относящихся к АХЗ, является нефрогенная анемия, которая закономерно осложняет течение ХБП. Наибольшая частота регистрируется в случаях снижения клиренса креатинина до 40–60 мл/мин (III стадия ХБП по NKF-K/DOQI), но иногда и на более ранних стадиях заболевания. Раннее развитие данного варианта анемии наиболее характерно на фоне диабетической нефропатии [7].

В соответствии с изменением метаболизма железа при развитии почечной недостаточности анемия при ХБП относится к гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной в сочетании со снижением числа ретикулоцитов. Наибольшая частота встречаемости больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе, в частности, при отсутствии лечения уровень гемоглобина менее 10 г/дл обычно наблюдается более чем у 90% данной категории больных [7].

В отличие от РА, при данном варианте анемии ведущим фактором патогенеза является снижение продукции ЭПО вследствие нефросклероза. Также большое значение имеет уменьшение продолжительности срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (супрафизиологический гемолиз), из-за наличия уремических токсинов срок жизни нормальных эритроцитов снижается до 80 суток, что приводит к железодефициту. В соответствии с вышеуказанными механизмами нефрогенная анемия в большей степени относится к ЭПО-дефицитной с признаками гемолиза и дефицита железа. Существенное значение в усилении анемизации имеют некоторые элементы кровопотери, связанные как с самой процедурой диализа, которые условно можно отнести к проявлениям ятрогении (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, забор биоматериала крови на исследования), так и скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте в связи с развитием токсической тромбоцитопатии. В то же время адекватный гемодиализ, уменьшающий содержание уремических токсинов в сыворотке, включая возможные ингибиторы эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов [7].

Хотелось бы обратить внимание на особенность развития АХЗ на фоне диабетической нефропатии. При данном пато-

логическом состоянии отмечается раннее развитие канальцевой дисфункции еще при умеренном снижении уровня скорости клубочковой фильтрации, поражение на разных уровнях базальной мембраны канальцев и капилляров клубочка, что проявляется их утолщением, канальцевой гипертрофией, повышением реабсорбции натрия, стагнацией кровотока в перитубулярных капиллярах, все это совместно приводит к нарушению синтеза ЭПО [9].

Развитие АХЗ при онкопатологии

Распространенность анемического синдрома у больных с различными злокачественными новообразованиями варьируется в достаточно широких пределах — от 5% до 90%, а анемия легкой степени тяжести, особенно после проведения специализированной терапии, наблюдается у 100% пациентов. Распространенность анемии в значительной степени зависит от нескольких факторов: характера и распространенности опухолевого процесса, объема проводимой терапии, возраста пациента и сопутствующей патологии.

Развитие анемии при онкопатологии реализуется через те же механизмы, однако одним из значимых маркеров является фактор дифференцировки роста-15 (Growth differentiation factors, GDF-15). Это ингибитор лейкоцитарного интегрина и член суперсемейства трансформирующего фактора роста-β. Эта новая молекула имеет обратную связь с уровнями гепцидина в сыворотке у больных раком с ESA-резистентной анемией (erythropoiesis-stimulating agents, ESA — агенты, стимулирующие эритропоэз). Повышение уровня GDF-15 приводит к снижению уровня гепцидина и связано с метастазированием опухоли, ангиогенезом, прогрессированием и гемопоэзом. Предполагается, что это является основным механизмом анемии при воспалении, вызванном раком, поскольку уровень GDF-15 в сыворотке крови в значительной степени коррелирует со степенью анемии у онкологических больных [11].

Диагностика АХЗ

Как и при любом патологическом состоянии, главным в первоначальной диагностике является тщательный сбор анамнеза, поиск ведущего провоцирующего фактора, в частности, патологического процесса с наличием длительной и повышенной секреции провоспалительных факторов. Если так называемое «фоновое» заболевание не выявлено, то диагноз АХЗ маловероятен, но если оно подтверждается, то АХЗ необходимо дифференцировать от ЖДА [12].

В дальнейшем при диагностическом поиске важна правильная интерпретация показателей общего анализа крови (ОАК) — обычно АХЗ нормохромная и нормоцитарная, а степень тяжести может варьировать в зависимости от прогрессирования сопутствующего заболевания. При легкой или умеренной степени тяжести первичных заболеваний концентрация Hb обычно не опускается ниже 100–110 г/л; при высокой степени активности уровень гемоглобина может снижаться до 70 г/л (что бывает очень редко). Особую настороженность должны вызывать случаи, когда степень снижения концентрации Hb не соответствует тяжести первичного заболевания, в таком случае необходимо искать другие этиологические факторы развития анемии, в первую очередь кровотечения и гемолиз [13].

Необходимо проводить оценку количества ретикулоцитов, которые имеют тенденцию к снижению как при АХЗ, так и при ЖДА. Морфологическое исследование периферической крови может предоставить информацию об основной

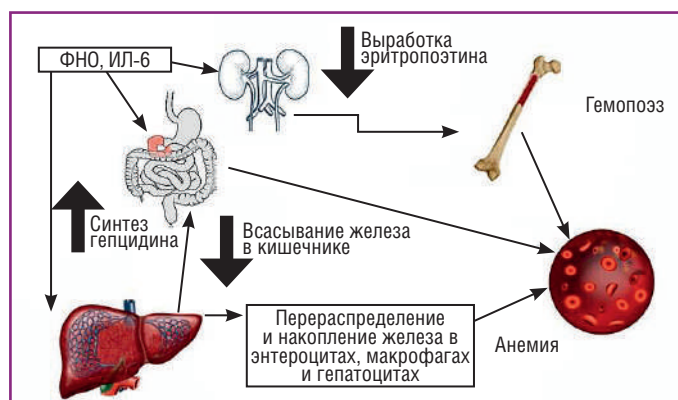


Рис. 3. Патогенез АХЗ при РА

причине АХЗ: тромбоцитозе (в случаях хронической кровопотери), хроническом воспалительном процессе (при длительном дефиците железа); токсических гранулах в нейтрофилах (при тяжелом сепсисе); гиперсегментированных нейтрофилах (при смешанном дефиците питательных веществ или дефиците фолиевой кислоты/ B_{12} , обнаруженном при злокачественных состояниях) [12].

Диагностика АХЗ всегда требует полной оценки состояния обмена железа. В частности, для адекватной оценки запасов железа в организме возможно ориентироваться на уровень сывороточного ферритина, хотя он и не отражает истинные запасы железа в организме. Следовательно, если АХЗ не связано с истинным дефицитом железа, то оценка ферритина не эффективна. В некоторых сложных диагностических случаях кратковременная ферротерапия (~10 дней) может быть использована как тест на определение характера анемии: при ЖДА она приводит к повышению уровня Hb на 25–30 г/л, при АХЗ — только к незначительному его повышению и усугублению основного патологического процесса [13].

Основное различие между АХЗ и ЖДА состоит в том, что при ЖДА наблюдается абсолютный недостаток железа (уровень сывороточного ферритина менее 30 нг/мл), в то время как патогенез АХЗ является многофакторным, и железо недоступно молодым предшественникам эритроида [12].

Необходимо правильно выстраивать диагностические лабораторные признаки АХЗ с абсолютным дефицитом железа, так как данные показатели не имеют широкого распространения в рутинной практике, но очень важны для правильной верификации данного варианта анемии (в порядке значимости): 1) высокий уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ); 2) сниженное насыщение ТФ железом; 3) увеличение количества ТФ; 4) уменьшение количества железа и ферритина сыворотки. В частности, определение соотношения уровня РРТФ к логарифму уровня ферритина может иметь диагностическую значимость в плане потребности в железе для эритропоэза. Соотношение менее 1 наблюдается при АХЗ с функциональным дефицитом железа, в то же время соотношение более 3 указывает на абсолютный дефицит железа. Значимым показателем при АХЗ является определение количества гипохромных эритроцитов и, что еще более важно, гипохромных ретикулоцитов для определения доступности железа клеткам эритропоэза. Повышенное их количество свидетельствует о недостатке железа, а значит, эритроцит работает в условиях его дефицита. На это могут указывать такие показатели, как снижение среднего содержания Hb в одном эритроците — mean concentration hemoglobin (MCH) и среднего объема эритроцита — mean corpuscular volume (MCV). Важным признаком истинного дефицита железа является уменьшение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках-предшественниках костного мозга при специальной окраске (по Перлсу) [12–14].

Лечение АХЗ

Основой терапевтического подхода к лечению АХЗ является лечение основного заболевания, т. е. уменьшение активности воспалительного компонента. В случае, когда это невозможно, необходимо компенсировать анемию иными методами.

В современной медицине существует 4 рациональных подхода к лечению АХЗ:

- 1) заместительная терапия компонентами крови;
- 2) ферротерапия;
- 3) применение стимуляторов эритропоэза;
- 4) направленная цитокиноterapia.

Заместительная терапия компонентами крови (в частности, использование эритроцитарной массы) остается важным, но краткосрочным терапевтическим вмешательством, дающим быстрый эффект. Показанием к проведению заместительной терапии у пациентов с хроническими вариантами анемий является не уровень гемоглобина, а наличие признаков гипоксии. В большинстве случаев показанием к терапии является снижение уровня гемоглобина до 65 г/л, который может ассоциироваться с декомпенсацией сердечной деятельности. При длительном стаже заболевания пациенты достаточно хорошо адаптируются к низкому уровню гемоглобина, что требует другого подхода к терапии в отличие от пациентов с остро развивающейся анемией. В некоторых случаях заместительная терапия может применяться у больных АХЗ с уровнем гемоглобина менее 80 г/л или при более высоком уровне гемоглобина при АХЗ, осложненной кровотечением. Однако частые трансфузии ассоциируются с увеличением летальности главным образом вследствие перегрузки железом, а также развития осложнений иммунологического типа [14].

Ферротерапия может не иметь достаточного эффекта при АХЗ, учитывая, что в основе ее патогенеза лежит относительный, а не абсолютный дефицит железа в предшественниках эритроцитов. Кроме того, некоторые микроорганизмы и опухолевые клетки используют избыток железа для клеточной пролиферации. В таком случае желание добиться коррекции уровня гемоглобина может привести к прогрессии заболевания или усилению клинических проявлений. Известно, что железо оказывает ингибирующее действие на иммунную систему путем подавления IFN- γ -опосредованных путей (interferon-gamma-mediated signaling pathway), а также увеличивает выработку гидроксильных радикалов, которые вызывают повреждение тканей и эндотелия [12].

Так как гепцидин блокирует абсорбцию железа в кишечнике, лечение АХЗ пероральными препаратами железа нецелесообразно, также оно будет неэффективно в случае поражения органов желудочно-кишечного тракта, исходя из этого целесообразным является парентеральное назначение препаратов железа [14].

Препаратами выбора для парентерального введения являются: железа III гидроксид полимальтозный комплекс, железа III гидроксид декстрановый комплекс, железа III гидроксид сахарозный комплекс. Наиболее прогрессивный вариант для парентерального введения — железа карбоксимальтозат.

Применение стимуляторов эритропоэза

Эритропоэтин стимулирует пролиферацию эритроидных предшественников, эритроцитарных бурсобразующих единиц, воздействуя на костный морфогенетический белок. Механизм действия стимуляторов эритропоэза включает важный патогенетический механизм — уменьшение антипролиферативного эффекта провоспалительных цитокинов. Также препараты эритропоэтина стимулируют повышенное поглощение железа и синтез гема в эритроидных предшественниках. Стимуляторы эритропоэза рекомендуется использовать в сочетании с препаратами железа, для улучшения эффекта ЭПО. При АХЗ (независимо от пола пациента) целевым уровнем гемоглобина следует считать уровень не менее 100 г/л. Наиболее оправдано назначение стимуляторов эритропоэза при неадекватной его продукции, например при ХБП. Рекомендуются стартовая доза может в некоторой степени отличаться для различных молекул эритропоэтинов, например, для эритропоэтина альфа стандартно

рекомендуемая доза составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с возможностью увеличения дозы до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю в последующие 4 недели в случае недостаточного эффекта. Так называемым «классическим режимом терапии» является дозировка 10 000 МЕ 3 раза в неделю [12].

В настоящее время на фармакологическом рынке представлены различные молекулы препаратов из группы стимуляторов эритропоэза: эритропоэтин- α , эритропоэтин- β , дарбэпоэтин- α , метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин- β . При назначении необходимо это учитывать, прикладывая максимальные усилия для того, чтобы пациенты получали один и тот же препарат, для минимизации риска развития резистентности.

Направленная цитокиноterapia

Существует экспериментальное лечение АХЗ, направленное на цитокины или звено «гепцидин – ферропортин» и различные его регуляторы. Анти-ИЛ-6 агенты и другие антицитокиновые препараты, достоверно снижающие уровень ИЛ-6, уже одобрены и используются для лечения некоторых воспалительных заболеваний.

Заключение

АХЗ имеет сложный многофакторный и многокомпонентный механизм развития, в основе которого лежат: нарушение метаболизма железа, повышенная выработка регулирующего белка гепцидина, нарушение процессов пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина. В связи с особенностями механизма развития данного варианта анемии необходимо правильно определять основные подходы к ее терапии. В первую очередь максимальные усилия должны быть направлены на лечение основного заболевания (снижение активности выработки провоспалительных факторов), важно вовремя определять показания для назначения агентов, усиливающих эритропоэз и доступность железа. Несмотря на все полученные на сегодня данные о достижениях в терапии этой патологии, необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития АХЗ, что будет способствовать разработке более оптимальных этапов диагностического поиска и определению оптимальных терапевтических режимов ее коррекции. Современные направления коррекции АХЗ связывают с рядом возможных прогрессивных методов, к которым относятся: применение хелатов железа для усиления выработки ЭПО; использование препаратов из разряда антагонистов гепцидина с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе; применение гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при наличии воспалительных и провоспалительных маркеров; воздействие на генетический аппарат для коррекции выработки провоспалительных цитокинов, принимающих участие в реализации АХЗ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005; WHO Global Database on Anemia Geneva. Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli et al., editors. World Health Organization; 2008. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1 Accessed: May 6, 2020.

2. Князькова И. И. Анемия хронических заболеваний // Здоров'я України 21 сторіччя. 2016; 5 (378): 48-49.
[Knyaz'kova I. I. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy [Anemia of chronic diseases] Zdorov'ya Ukraïni 21 storichchya. 2016; 5 (378): 48-49. (In Russ.)]
3. Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases // Eur J Intern Med. 2014; 25 (1): 12-17. PMID: 23988263. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011.
4. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease / N Engl J Med. 2005; 352 (10): 1011-1023. PMID: 15758012. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
5. Means R. T. Jr. The anaemia of infection // Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000; 13 (2): 151-162. PMID: 10942618. DOI: 10.1053/beha.1999.0065.
6. Ватутин Н. Т., Смирнова А. С., Калинин Н. В., Шевелев А. Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения // ПМЖ. 2013; 21 (21): 1069-1072.
[Vatutin N. T., Smirnova A. S., Kalinkina N. V., Shevelev A. N. Anemiya u bol'nykh revmatoidnym artritom: osobennosti patogeneza, diagnostiki i lecheniya [Anemia in patients with rheumatoid arthritis: features of pathogenesis, diagnosis and treatment] RMZh. 1913; 21 (21): 1069-1072. (In Russ.)]
7. Шило В. Ю., Добронравов В. А., Земченков А. Ю. и др. Ассоциация нефрологов России; Российское Диализное Общество; Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек». М., 2014.
[Shilo V. Yu., Dobronravov V. A., Zemchenkov A. Yu. et al. Assotsiatsiya nefrologov Rossii; Rossiyskoe Dializnoe Obshchestvo; Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Natsional'nye rekomendatsii. Diagnostika i lechenie anemii pri khronicheskoy bolezni pochek. [Association of Nephrologists of Russia; Russian Dialysis Society; Scientific Society of Nephrologists of Russia. National guidelines «Diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease.»] Moscow, 2014. (In Russ.)]
8. Raj D. S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease // Semin Arthritis Rheum. 2009; 38 (5): 382-388. PMID: 1833687. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006.
9. Лехмус Т. Ю., Гермаш Е. И., Лехмус В. И., Халитова Г. Г. Патогенез анемии при хронической болезни почек и методы ее коррекции // Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (2): 54-55.
[Lekhmus T. Y., Germash E. I., Lekhmus V. I., Khalitova G. G. Patogeneza anemii pri khronicheskoy bolezni pochek i metody ee korrektsii [Pathogenesis of anemia in chronic disease of the kidneys and methods of its correction] // Bashkortostan Medical Journal. 2009; 4 (2): 54-55. (In Russ.)] DOI: 10.0000/cyberleninka.ru/article/n/patogeneza-anemii-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek-i-metody-ee-korrektsii.
10. Gaspar B. L., Sharma P. Das R: Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations // Hematology. 2015; 20 (1): 18-25.
DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000161.
11. Jiang F., Yu W. J., Wang X. H. et al. Regulation of hepcidin through GDF-15 in cancer-related anemia // Clin Chim Acta. 2014; 428: 14-19. PMID: 24384540. DOI: 10.1016/j.cca.2013.10.015.
12. Madu A. J., Ughasoro M. D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review // Med Princ Pract. 2017; 26 (1): 1-9. DOI: 10.1159/000452104.
13. Сахин В. Т., Маджанова Е. Р., Крюков Е. В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкогематология. 2018; 13 (1): 45-53.
[Sakhin V. T., Madzhanova E. R., Kryukov E. V. et al. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy: osobennosti patogeneza i vozmozhnosti terapevticheskoi korrektsii (obzor literatury i rezultaty sobstvennykh issledovaniy) [Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research)] // Oncohematology. 2018; 13 (1): 45-53. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
14. Kennedy R., Ovsyannikova I., Haralambieva I. et al. Genome-wide SNP associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients // Immunogenetics. 2014; 66 (7-8): 493-499. PMID: 24811271. DOI: 10.1007/s00251-014-0776-3.