

ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Е. А. ЖИДКОВА, Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Анемия, представляющая собой состояние, связанное со снижением уровня гемоглобина в крови, часто встречается у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Важным моментом является понимание патогенеза анемий, характерных для данной категории больных (анемии хронического заболевания, гемолитические, железодефицитные, гипопластические и другие), выявление их основных причин, патогномоничных симптомов, методов диагностики и лечения.

Понимание патогенеза анемий необходимо для выбора оптимальных индивидуальных методов их коррекции, ввиду выраженного негативного влияния анемии на течение основного заболевания, качество жизни пациентов, переносимость базисной терапии. Раннее выявление и коррекция анемии важны для улучшения общего состояния пациентов с хроническими ревматологическими заболеваниями и предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: анемия, ревматологические заболевания, патогенез, провоспалительные цитокины, метаболизм железа, гепцидин.

Анемия — это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина в крови. У пациентов с ревматологическими заболеваниями анемия может возникать по нескольким причинам, связанным как с самим заболеванием, так и с проводимым лечением. Парадоксальным является факт, что распространённость анемического синдрома среди ревматологических пациентов достаточно велика, но число литературных источников и количество научных материалов, рассматривающих и анализирующих данный синдром, оказалось весьма небольшим, в ряде работ оценивался какой-то отдельный изолированный патогенетический фактор. При этом имеется потребность в обобщении данных и создании всеобъемлющей картины для более полного понимания патогенеза анемии у хронических больных, в частности у пациентов ревматологического профиля для грамотного планирования терапии.

Анемия является распространённым осложнением у пациентов с ревматологическими заболеваниями и может существенно ухудшать качество жизни больных, приводя к усилению болевого синдрома, утомляемости, снижению толерантности к физическим нагрузкам и удлинению срока достижения низкой активности заболевания и/или его ремиссии. Эти факты определяют важность своевременного выявления и правильной, патогенетически обоснованной коррекции этого состояния.

Для более наглядного представления основных патофизиологических и патогенетических причин возникновения и развития анемического синдрома в ревматологии, предлагается разделить анемии на две большие группы, первую из которых представляет группа анемий, непосредственно связанных с течением заболевания и его активностью [1,6,7].

Одной из причин развития анемий при хроническом аутоиммунном воспалении является рост уровня провоспалительных цитокинов, среди которых интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Это приводит к изменению метаболизма железа, через непосредственное влияние на системные регуляторы обмена железа [1,2,3,4, 5,6].

Активно рассматривается и изучается роль гепцидина (гуморальный регулятор метаболизма железа- аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени) в патогенезе развития и прогрессирования анемии.

Гепцидин играет ключевую роль в регулировании поступления железа в плазму крови из трех основных источников: всасывания железа из пищи в кишечнике, высвобождения железа из макрофагов печени и селезенки, а также из гепатоцитов. Он уменьшает уровень железа в крови, ингибируя высвобождение этого элемента путем снижения экспрессии ферропортина — единственного известного экспортера железа. Гепцидин связывается

с ферропортином и запускает его убиквитинизацию (внутриклеточную деградацию). В результате происходят процессы эндоцитоза и последующей деградации комплекса гепцидин-ферропортин в липосомах, что приводит к высвобождению железа [8,9].

Кроме того, гепцидин регулирует уровень железа в плазме, но также и обратный эффект: уровень экспрессии гепцидина зависит от количества железа в организме и его потребности. Концентрация гепцидина дополнительно контролируется уровнем эритропоэтической активности через недавно открытый белок эритроферрон. Предполагается, что этот белок вырабатывается делящимися эритроидными клетками-предшественниками, находящимися в костном мозге. Эритроферрон снижает продукцию гепцидина в условиях повышенной потребности организма в железе для синтеза гемоглобина. Рост уровня гепцидина— 25 под влиянием ИЛ-6, ИЛ-22, активина В, которые блокируют рецепторы ферропортина и замедляют транспорт железа через мембрану, приводит к уменьшению количества свободного железа [8,9].

Порочный анемический круг с участием гепцидина замыкается тогда, когда в результате повышения уровня тканевого железа происходит, во-первых, интоксикация железом, а во-вторых, неэффективная работа механизма обратной связи, т.е. ввиду фактически большого количества «запасенного железа», происходит торможение всасывания железа энтероцитами, это усугубляет гипоферремию, в дальнейшем гипоксию и ишемию, а ишемия способствует повышению выработки ИЛ-6, который стимулирует выработку гепцидина в печени.

Интоксикация железом приводит к тому, что Fe индуцирует оксидативный стресс и запускает процессы перекисного окисления липидов. Повреждаются мембраны, органеллы и ДНК клеток. Увеличивается продукция интерферонов и ИЛ-6. Помимо этого происходит чрезмерная активация Т-лимфоцитов макрофагами перегруженными железом, что может привести к явлению «цитокинового шторма» [8,9].

Важным прогностическим признаком неблагоприятного течения системных заболеваний, в том числе и ревматологического профиля, будет являться выраженное снижение свободного железа, и выраженное повышение ферритина. Ввиду того, что в настоящее время активно рассматривается роль гепцидина в организме, в особенности его патологически эффекты, особого внимания заслуживает железодефицитная железорезистентная анемия, она связана с генетически опосредованной бесконтрольной секрецией гепцидина, в результате

чего происходит как повышенная потеря железа, так и крайне скудное его усвоение даже при парентеральном приеме его в больших дозах [8,9].

Также важным фактором патогенеза анемий являются генетические аномалии. Так, например, последние 4 года ревматологическим сообществом активно рассматриваются новые моногенные ауто-воспалительные синдромы, которые имеют черты системных васкулитов. Одним из наиболее популярных является VEXAX синдром (макроцитарная анемия, полихондрит, артрит, поражение кожи, лихорадка, поражение глаз), который связан с нарушением убиквитинирования белков, в результате данной патологии развивается макроцитарная анемия [10].

Помимо этого, важным генетическим маркером тяжести и активности анемического синдрома является фенотип гаптоглобина. Гаптоглобин представляет собой белок плазмы крови, обладающий высокой аффинностью к гемоглобину, который высвобождается из разрушенных эритроцитов. Основная функция гаптоглобина заключается в связывании свободного гемоглобина, что предотвращает его окислительную активность в организме. Таким образом, гаптоглобин защищает ткани и клетки от потенциально вредного воздействия гемоглобина, который в свободном состоянии может вызывать окислительный стресс, способствуя образованию свободных радикалов и повреждению клеток [4].

Так в исследовании от 2024 года было выявлено, что гаптоглобин с фенотипом 1–1, 2–1 и 2–2, чаще выявляется у пациентов с более выраженной степенью анемии и меньшим ответом на терапию железосодержащими препаратами, а также указывает на более тяжелое течение ревматоидного артрита, причем, чем более выражена активность заболевания и его системность, тем меньше гаптоглобина 1–1 и 2–1 и больше гаптоглобина с фенотипом 2–2, что можно считать прогностически неблагоприятным признаком течения анемии [4]. Также значение в развитии анемии при ревматических заболеваниях имеют:

- Увеличение фагоцитарной активности макрофагов под влиянием ИЛ-1 и поглощение ими свободного железа;
- Действие простагландина E2 на клеточную мембрану эритроцита, изменение ее поляризации, формирование рецепторов на мембране, которые привлекают макрофаги и активируют фагоцитоз эритроцитов;
- Чрезмерная активация сидерофагов ИЛ-1 и ФНО-α, при которой усиливается фагоцитоз и блокируется их способность передачи железа эритроцитарным клеткам, при этом количество тканевого железа не изменяется, а свободного снижается;

- Ингибирование продукции эритропоэтина ФНО- α ;

- Развитие аутоиммунной гемолитической анемии в сочетании с тромбоцитопенией при СКВ, вследствие продукции аутоантител к эритроцитам (часто положительная реакция Кумбса, очень часто ретикулоцитоз даже без явной анемии). Также часто в крови пациентов при системной красной волчанке с анемией, трудно поддающейся терапии, обнаруживаются антитела к эритропоэтину (более 20% случаев из общей популяции) [11,12,13,15].

Интерес представляет модель развития анемии при особой форме ревматоидного артрита — синдроме Фелти. Генез анемии при синдроме Фелти имеет мультифакториальную природу. Гиперспленизм при синдроме Фелти и как следствие панцитония или агранулоцитоз или агранулоцитоз с анемией являются частью патогенетического «порочного круга»: застой крови и воспаление в селезенке приводит к активации макрофагов и образованию соединительной ткани, происходит активное периферическое разрушение форменных элементов крови, при выраженных изменениях в селезенке и ее больших размерах происходит спленогенное торможение костномозгового кроветворения и, как следствие — возникновение панцитопении. Конечно же, у пациентов с синдромом Фелти, как и у пациентов с системной красной волчанкой, может наблюдаться гемолиз (разрушение эритроцитов), который может быть вызван увеличенной активностью иммунной системы и образованием антител к собственным эритроцитам. Это может привести к значительному снижению числа эритроцитов и гемоглобина вследствие развития гемолитической анемии [12,14].

Для больных с ревматическими патологиями типично развитие так называемой «почечной анемии», например, при волчаночном нефрите, некротизирующем гломерулонефрите при ANCA-ассоциированном васкулите, при амилоидозе почек (на фоне ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилита). Хроническая болезнь почек (ХБП), неминуемо возникающая после массивного гломерулярного аутоиммунного поражения, приводит к угнетению образования эритропоэтина в почках, вследствие чего снижается скорость образования эритроцитов, появляются незрелые эритроциты, эритроциты с нарушенной дифференцировкой и измененной формой, происходит гемолиз эритроцитов вследствие почечного ацидоза [11,15].

При системной склеродермии могут возникать своеобразные изменения антрального отдела же-

лудка с линейным утолщением складок, расширением мелких сосудов и множественными геморрагиями — антральная сосудистая эктазия желудка (GAVE, gastric antral vascular ectasia) или «арбузный желудок». Эта патология может стать причиной рецидивирующих кровотечений и развития железодефицитной анемии [16,17].

При системной склеродермии происходит задержка железа в макрофагальной системе, либо снижение катализа окисления Fe²⁺ в Fe³⁺ вследствие блокировки антителами окислительной активности церулоплазмينا с последующим нарушением присоединения железа к трансферрину [18].

Вторую группу анемий у ревматологических пациентов можно обозначить как анемии, связанные с терапией основного заболевания.

Базисные противовоспалительные препараты необходимы пациентам, но могут быть причиной развития лекарственных анемий. Механизмы развития анемий для каждого препарата имеют свои особенности:

- Токсическое действие метотрексата (как антагониста фолиевой кислоты) на костный мозг и клетки крови за счет образования и последующего участка дефектного ДНК в процессе построения гемоглобина — появление мегалобластного типа кроветворения. Но несмотря на то, что токсическое действие метотрексата находится в прямой зависимости от дозы и длительности приема препарата, важным фактором является активность патологического процесса. То есть при приеме метотрексата в течение 1–3 лет наблюдается достоверное снижение концентрации гемоглобина, что, возможно, связано с токсическим действием препарата, а при приеме >3 лет — нормализация этого показателя, обусловленная, вероятно, угнетением выработки провоспалительных цитокинов и уменьшением активности заболевания [19,20].

- Применение сульфасалазина и препаратов золота в высоких суточных и кумулятивных дозах может приводить к возникновению анемии (чаще гипопластической или апластической) [7].

- Угнетение функции костного мозга азатиоприном и возникновение миелодепрессии, гемолитическая анемия за счет смещения фосфатидилсерина в наружную оболочку эритроцита, приводит к сморщиванию клетки, а в дальнейшем и ее гибели, иногда вызывает мегалобластный эритропоэз и макроцитоз. При совместном приеме с аллопуринолом токсическое влияние на кроветворение выражено усиливается, необходимо уменьшение дозы Азатиоприна минимум на 25% от исходной дозы [7].

- Гидроксихлорохин приводит к нарушению продукции эритропоэтина, так же при наличии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (из-за которого возникает ферментодефицитная гемолитическая анемия) прием гидроксихлорохина может привести к фумильнантному течению гемолиза (обратить внимание на анамнез жизни — наличие выраженной неонатальной желтухи)[7].

- Пеницилламин является антагонистом пиридоксина; оказывает противовоспалительное действие при системной склеродермии, но также ингибируя пиридоксин, который участвует в синтезе гема, приводит к анемии похожей по проявлению на сидеробластную (гипохромная, микроцитарная, с нормальным или повышенным содержанием железа), важно понимать, что такую анемию ни в коем случае нельзя лечить препаратами железа, а необходимо компенсировать недостаток пиридоксина, для этого назначают 25 мг пиридоксина в сутки [17].

- Опасное осложнение может вызывать применение циклоспорина. При микроангиопатии, сочетающейся с иммунными механизмами (системная красная волчанка, острый волчаночный гломерулонефрит, узелковый полиартериит, склеродермия, гранулематоз Вегенера, системный амилоидоз) возникает риск микроангиопатической гемолитической анемии (характеризуется наличием раздробленных эритроцитов («шлемообразные», треугольные, зубчатые, микросфероциты) в мазках крови), что совместно с приемом циклоспорина может привести к усилению гемолиза и развитию гемолитическо-уремического синдрома) [7].

- Анемии возможны и при применении таргетных (ингибиторы янус-киназ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП):

- Препараты ГИБП — блокаторы ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ингибитор янус-киназ (тофацитиниб) могут приводить к перфорации кишечника и кровотечению [21,22];

- Все препараты ГИБП обладают более или менее выраженным миелодепрессивным действием, поэтому на фоне приема данных препаратов обязателен контроль общеклинического анализа крови с расширенной лейкоцитарной формулой [23].

- Есть и другие ятрогенные причины анемий при ревматических заболеваниях, связанные, в частности, с экстракорпоральными методами лечения:

- Последствия гемодиализа (при проведении программного гемодиализа у больных с терминальной ХБП (которая часто развивается у ревма-

тологических больных) происходит выраженная потеря железа, а также часто возникает тяжелый вторичный гиперпаратиреоз: паратгормон потенциально влияет на секрецию эритропоэтина почечными перитубулярными фибробластами посредством косвенных механизмов, воздействующих на чувствительность эритроидных предшественников к эритропоэтину);

- Последствия плазмафереза в виде гипоферремии и кровотечений.

В связи с наличием хронической боли у пациентов с патологией суставов не стоит забывать о развитии язвенно-эрозивных повреждений ЖКТ в связи с нередким бесконтрольным приемом НПВС и ГКС в течение длительного периода. Хроническая кровопотеря будет приводить к железодефицитным анемиям. А острое желудочно-кишечное кровотечение — к постгеморрагической анемии.

Понимание механизмов патогенеза анемий при ревматологических заболеваниях необходимо для того, чтобы выбрать наиболее оптимальный метод коррекции этого состояния.

Так, например, при истинной железодефицитной анемии (которая бывает достаточно редко при ревматических заболеваниях) основным средством для лечения будут препараты железа, преимущественно в парентеральных формах.

При гипо- и апластической анемии, которая может возникать при приеме цитостатических и иммуносупрессивных средств, необходимо отменить препарат с последующей его заменой на более безопасный и своевременно оценивать пользу и вред от проводимой терапии, контролировать безопасность лечения.

При мегалобластной анемии, вызываемой, например, приемом метотрексата, встает вопрос об отмене препарата, изменении дозы и\или повышении комплаентности пациентов к приему фолиевой кислоты.

При анемии вызванной пеницилламином, препараты железа строго противопоказаны, лечение проводится пиридоксином.

При синдроме Фелти будут неэффективны стимуляторы и эритро- и гранулопоэза, при этом возможен хороший ответ на применение кортикостероидов.

При нефрогенных анемиях, например при СКВ или васкулитах, помимо назначения препаратов железа перорально или парентерально может потребоваться назначение эритропоэтина.

Гемолитические анемии у ревматических пациентов часто требуют применения глюкокортикостероидной терапии.

Таким образом, способность различать виды анемий и понимать особенности их патогенеза у ревматологических больных играет ключевую роль в определении наиболее рациональной тактики лечения и достижении оптимальных результатов.

Ранняя диагностика и правильное определение типа анемии позволяют назначить целенаправленную индивидуализированную терапию, которая будет способствовать восстановлению уровня гемоглобина и улучшению общего состояния пациента, что позволит предотвратить развитие угрожающих жизни осложнений и снизить риск прогрессирования основного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля./ В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, М. А. Григорьев, С. П. Казаков, А. В. Сотников, А. В. Гордиенко, О. А. Рукавицын.// Клиническая медицина. — 2020.- № 9–10. — С. 691–698.
2. Растворимые рецепторы трансферрина и ферритиновый индекс в диагностике железодефицита у пациентов со спондилоартритами и анемией./ К. Н. Сафарова, К. Д. Дорогойкина, Э. А. Федотов, А. П. Ребров.// Терапевтический архив. - 2021. — № 5.- С. 594–598.
3. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности, причины и лечение / У. С. Пулатов, У. А. Кабилов.//Евразийский журнал академических исследований.- 2024.- № 10.- С. 43–50.
4. Relation-ship between anemia and haptoglobin genotype in patients with reumatoid arthritis./ G. Z. Shodikulova, U. S. Pulatov, U. A. Kobilov.// Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences.- 2024. — № 10. — С. 26–31.
5. Влияние уровня ФНО-а на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями./ Н. А. Романенко, С. С. Бессмельцев, О. Е. Розанова, Н. С. Карпова, К. М. Абдулкадыров.// Онкогематология. — 2010.- № 3.- С. 22–28.
6. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей / М. Д. Глухова, М. Н. Зенина, С. П. Казаков [и др.]. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 352 с.
7. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, Р. Т. Алекперов, Л. И. Алексеева [и др.]. — М.: Литтера, 2003. — 507 с.
8. Патфизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии./ А. М. Лиля, Е. А. Галушко, А. С. Семашко.// Прогресс в ревматологии в XXI веке.-2022.- № 5.- С. 519–525.
9. Клиническое значение определения гепсидина при анемии у больных ревматоидным артритом./ Е. А. Галушко.// Клиническая медицина. — 2014.-№ 6. — С. 21–27.
10. Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии./ Т. В. Бекетова, М. Ф. Бекетова, Е. Л. Насонов// Научно-практическая ревматология. —2023. — № 4. — С. 458–465.
11. К вопросу об особенностях патогенеза анемического синдрома при системной красной волчанке./ О. В. Бугрова, Е. А. Уварова.// Вестник ОГУ.- 2004.- № 2.- С. 138–143.
12. Гематологические «маски» системной красной волчанки. Клиническое наблюдение/ П. Ф. Климкин, А. Б. Карачистов, М. А. Шаленкова, А. Ю. Екимовских, Н. П. Фукина.// Медицинский альманах. — 2024. — № 1 (78). — С. 97–103.
13. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19?/ Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих, Е. И. Верещагин, В. Н. Лукач, Н. В. Говорова, В. Н. Кох-но, А. Н. Шмаков, Я. Н. Пятюков.// Вестник анестезиологии и реаниматологии.- 2020.- № 4.- С. 6–13.
14. Агранулоцитоз при синдроме Фелти: случай из клинической практики / А. А. Туличев, Е. О. Ефремова.// Казанский медицинский журнал.- 2018.- № 5. — С. 833–835.
15. Гемолитическая анемия как ведущее клиническое проявление системной красной волчанки./ А. А. Шумилова, Ф. А. Чельдиева, Т. М. Решетняк.// Клиницист.- 2022.-№ 1. — С. 60.
16. Патология желудочно-кишечного тракта при системных ревматических заболеваниях: краткий описательный обзор./ Е. В. Мороз, Т. В. Попкова, А. Е. Каратеев.// Научно-практическая ревматология.- 2022. — № 6. — С. 578–586.
17. Полиорганные осложнения у больной системной склеродермией./ Б. Ф. Немцов, Л. А. Троегубова, Г. Г. Братчикова.// Вятский медицинский вестник. — 2010.- № 4. — С. 1–5.
18. Диагностическое значение показателей церулоплазмينا при системной склеродермии / О. И. Емельянова, И. П. Гонтарь, О. А. Русанова, И. А. Зборовская.// Медицинская иммунология.- 2019.- № 2. — С. 351–358.
19. Метотрексатная мегалобластная анемия, возникшая у больной ревматоидным артритом./ М. Д. Евсикова, Ю. В. Муравьев.// Научно-практическая ревматология.- 2004.- № 3. — С. 89–90.
20. Влияние базисной терапии на элементный состав сывротки крови у детей больных ювенильным артритом./ С. Ю. Макаров.// Вестник со-вета молодых учёных и специалистов Челябинской области. — 2017.- № 2. — С. 27–30.
21. Ингибитор тирозинкиназы тофацитиниб. Вопросы безопасности./ Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин.// Медицинский советник.- 2015. — № 10. — С. 77–80.
22. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды./ Е. Л. Насонов, А. М. Лиля.// Научно-практическая ревматология.- 2017.- № 6. — С. 590–599.
23. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — 3-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2015. — 336 с.

SELECTED ISSUES OF THE PATHOGENESIS OF ANEMIC SYNDROME IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS

E. A. ZHIDKOVA, E. A. BELYAEVA

Anemia, which is a condition associated with a decrease in hemoglobin levels in the blood, is often found in patients with rheumatological diseases. An important point is to understand the pathogenesis of anemia characteristic of this category of patients (anemia of chronic disease, hemolytic, iron deficiency, hypoplastic, and others), to identify their main causes, pathognomonic symptoms, methods of diagnosis and treatment.

Understanding the pathogenesis of anemia is necessary to choose the optimal individual methods of their correction, due to the pronounced negative effect of anemia on the course of the underlying disease, the quality of life of patients, and the tolerability of basic therapy. Early detection and correction of anemia are important for improving the general condition of patients with chronic rheumatological diseases and preventing life-threatening complications.

Keywords: *anemia, rheumatological diseases, pathogenesis, pro-inflammatory cytokines, iron metabolism, hepcidin.*