

УДК 616.61-085.38-073.27

О.В. КАРПЕНКО¹, Е.К. КРАСЮК¹, Т.Г. ОСТАШЕВСЬКА¹, С.А. БОНДАРЧУК²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна/

Хронічне запалення в генезі анемії хронічних захворювань

Резюме

У статті автори наводять аналіз літературних даних щодо проблеми лікування анемії у пацієнтів з хронічними захворюваннями. Показані роль хронічного запалення, активації прозапальних цитокінів і їх негативний вплив на процеси гемопоєзу, роль функціонального дефіциту заліза, що створює труднощі при лікуванні. Подолання функціонального дефіциту заліза можливе завдяки використанню пентоксифіліну в комплексному лікуванні анемії різного генезу.

Ключові слова: анемія хронічних захворювань, функціональний дефіцит заліза, хронічне запалення, пентоксифілін

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів з діагностики, лікування і профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, отриманими впродовж 1993–2005 рр., на анемію хворіє близько 24,8 % населення планети. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, поширеність анемії у 2013 році становила 1613,4 на 100 000 населення, у 2014 – 1515,4 на 100 000 населення. На залізодефіцитну анемію припадало 1457,7 (90,35 %) випадків на 100 000 населення в 2013 році та 1372,8 (90,59%) – у 2014 році [45]. Ефективне лікування анемії на сьогоднішній день залишається складною задачею в практиці лікаря.

Анемія – клініко-гематологічний синдром, для якого характерне зменшення вмісту гемоглобіну й (або) еритроцитів в одиниці об'єму крові, що призводить до порушення окиснювальних процесів в організмі і виникнення внаслідок цього гіпоксії тканин. Анемію розглядають як самостійне захворювання або як прояв чи ускладнення інших хвороб. З огляду на велику кількість найрізноманітніших патологічних станів, які є причиною анемії, а також враховуючи різні патогенетичні механізми анемічного синдрому, алгоритм діагностичного пошуку вимагає певної послідовності з вирішенням конкретної діагностичної задачі на кожному з етапів пошуку: 1. Визначення патогенетичного варіанта анемії, тобто основного механізму, що зумовлює зниження рівня гемоглобіну у конкретного пацієнта. 2. Розпізнавання захворювання або патологічного процесу, який лежить в основі наявного анемічного синдрому – виявлення причини анемії у хворого. Цей етап має особливо важливе значення, оскільки дозволяє проводити не тільки патогенетично обґрунтоване лікування анемії (наприклад, препарати заліза, вітамін В₁₂, еритропоєтини), а й впливати на основне захворювання – усунення хронічної крововтрати у хворих із залізодефіцитною анемією, інфекційно-запального процесу тощо.

Анемія хронічних захворювань є набутим ускладненням багатьох хронічних процесів, її патогенез розглядають як порушення різних ланок еритропоєзу: зниження чутливості клітин-попередників до дії еритропоєтину, скорочення тривалості життя еритроци-

тів, нездатність еритробластів утилізувати харчове і ендогенне залізо. Низький рівень сироваткового заліза пояснюють депонуванням його в макрофагах і зниженням його абсорбції в кишечнику. Ці механізми, зокрема обмеження надходження заліза з макрофагів, розцінювали як захисні в боротьбі організму з інфекцією і пухлинним ростом [20, 26].

Останнім часом багато публікацій присвячено ролі гепсидину і церулоплазміну при анемії [1, 16, 18, 20, 35, 40, 42, 46], хронічного запалення [10, 11, 27, 36, 38, 47]. Увага багатьох дослідників прикута до проблеми функціонального дефіциту заліза [8, 12, 19, 32] особливо в генезі анемії хронічних захворювань.

Уперше пептид гепсидин був виділений із сечі і описаний у 2001 році С.Н. Park et al. [25], він відіграє центральну роль у регуляції метаболізму заліза, а також забезпечує зв'язок між метаболізмом заліза, запаленням та імунною відповіддю. Гепсидин безпосередньо взаємодіє з феропортином – єдиним відомим експортером заліза, який експресується ентероцитами, макрофагами і гепатоцитами. Пряма взаємодія гепсидину з феропортином забезпечує адаптаційну відповідь організму у ситуаціях, що змінюють нормальний гомеостаз заліза (гіпоксія, анемія, дефіцит заліза, перевантаження залізом, запалення). Вторинна анемія, що розвивається при різних хронічних захворюваннях, зокрема, при хронічних інфекціях (вірусні, бактеріальні, грибкові, паразитарні) [39], запальних процесах, злоякісних пухлинах [11, 13, 18], хронічній нирковій недостатності [17, 33, 47], аутоімунній патології (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системні васкуліти) [24], досить часто супроводжується труднощами у лікуванні [3, 12, 24, 46].

При цих станах, незалежно від причини, виникають активація імунокомпетентних клітин, збільшення секреції прозапальних цитокінів, які зумовлюють скорочення часу життя еритроцитів, розлади продукції еритропоєтину та метаболізму заліза, а також супресія еритроцитарного росту червоного кісткового мозку [8, 12, 22]. Важливу роль у патогенезі анемії хронічних захворювань відіграють інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин-а (TNF-а) та інтерферон-γ (INF-γ). Концентрація цих цитокінів у крові пацієнтів з хронічними

запальними захворюваннями значно перевищує цей показник у здорових людей.

Однією з причин анемії на фоні хронічних запальних захворювань можуть бути розлади обміну заліза, зумовлені дією цитокінів [8, 10, 12, 23, 33]. IL-1 β посередньо збільшує синтез феритину без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину, що зумовлює недостатній транспорт заліза до клітин, у результаті чого знижується синтез гемоглобіну. Прозапальні цитокіни IL-1 α , IL-1 β та IL-6 збільшують експресію гепсидину [25, 46]. Гепсидин синтезується гепатоцитами, макрофагами та відіграє ключову роль у регуляції балансу і транспорту заліза [9, 22, 25, 47]. Він зв'язується з феропортином (ключовим білком, який здійснює транспорт заліза через клітинну мембрану), що призводить до блокади виділення заліза з депо. Внаслідок цього обмежується доступність заліза для еритропоєзу, виникає функціональна недостатність заліза, акумуляція його у макрофагах, депо [8, 12]. Рівень гепсидину підвищений при багатьох запальних процесах [1, 42, 46]. Результати ряду досліджень свідчать, що IL-6 стимулює синтез гепсидину [16, 23]. При лімфомі Ходжкіна рівень гепсидину тісно корелює з рівнем IL-6 [13]. У хворих на множинну мієлому рівень гепсидину зворотно корелює з концентрацією гемоглобіну [18].

INF- γ підвищує експресію транспортного білка – двовалентного металотранспортера, внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами [2]. INF- γ знижує експресію феропортину, який є експортером заліза з макрофагів. У таких умовах залізо затримується у макрофагах і стає недоступним для еритропоєзу. IL-1 β , IL-1 α та TNF- α інгібують продукцію еритропоєтину, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку [10].

У пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями знижена проліферація та диференціація еритроїдних попередників. Встановлено, що макрофаги у таких пацієнтів можуть пригнічувати формування еритроїдних колоній *in vitro* [39]. Деякі цитокіни, зокрема INF- γ , TNF- α , IL-1, можуть безпосередньо гальмувати еритропоєз [24]. Унаслідок дії цих цитокінів знижується експресія рецепторів для еритропоєтину та фактора росту стовбурових клітин. Крім того, при низьких концентраціях еритропоєтину гепсидин також має інгібувальний вплив на еритропоєз. Все це призводить до гальмування продукції еритроїдних попередників [8].

У патогенезі анемії при хронічних захворюваннях суттєве значення має також скорочення життя еритроцитів [8, 11, 17, 33]. При запальних процесах деякі цитокіни, зокрема TNF- α , сприяють активації макрофагів, що зумовлює прискорене руйнування еритроцитів.

Останні роки приділяється увага подоланню функціонального дефіциту заліза при лікуванні анемії на фоні хронічних захворювань, а саме можливості впливу на процеси хронічного запалення. Відомо, що пентоксифілін є ангіопротектором, покращує мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, зменшує мікроальбумінурію [29], має імуномодулювальні та протизапальні властивості [41, 44]; він належить до групи периферійних вазодилаторів. За останні десятиліття в експериментальних дослідженнях були виявлені нові властивості пентоксифіліну, які значно розширюють можливості його клінічного застосування. Було встановлено, що пентоксифілін інгібує активність циркулюючих мононуклеарів, нейтрофілів і Т-лімфоцитів, а також знижує синтез прозапальних цитокінів [15, 21, 30]. Під час експерименту *in vitro* пентоксифілін пригнічував секрецію TNF- α та утворення INF- γ , але не впливав на виділення INF- α та IL-1 β [37]. При

дослідженні впливу пентоксифіліну на процеси перекисного окиснення ліпідів доведені його антиоксидантні властивості [7, 14].

Вивчали імуномодулювальні властивості пентоксифіліну при системних захворюваннях сполучної тканини: ревматоїдному артриті, склеродермії, вузиковому періартеріїті, оскільки в патогенезі цих захворювань основну роль відіграє дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів. Встановлено, що при ревматоїдному артриті в тканинах суглобів продукується надмірна кількість цитокінів макрофагального походження –TNF- α , IL-1, IL-6 [6,43]. Відповідно до сучасних уявлень, саме цитотоксичними ефектами прозапальних цитокінів, і насамперед TNF- α , обумовлені основні прояви захворювання, в тому числі хронічний синовіт і деструктивні ураження хряща. При вивченні ефективності пентоксифіліну у хворих на склеродермію (хворим проводили щоденні інфузії пентоксифіліну в дозі 300 мг/добу) досліджували динаміку IL-2. У всіх пацієнтів до застосування пентоксифіліну рівень IL-2 у крові був підвищений, а в динаміці на фоні лікування відбувалося зниження цього показника [5].

Отже, розлади обміну заліза при хронічних захворюваннях (як процесів утилізації, так і процесів транспорту заліза) нерідко пов'язані з хронічним запаленням, що створює проблеми для ефективного лікування анемії різного ґенезу. Розуміння цих механізмів функціонального дефіциту заліза диктує необхідність використання в комплексному лікуванні анемії лікарських засобів з протизапальною дією. Окрім загальновідомих властивостей пентоксифіліну, як периферійного вазодилатора та ангіопротектора, препарат має протизапальні властивості, є антиоксидантом щодо знешкодження вільних радикалів, які накопичуються в організмі при багатьох патологічних станах – хронічних запальних захворюваннях та захворюваннях, що супроводжуються хронічною інтоксикацією.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Beaumont C. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin / C. Beaumont, F. Canonne-Hergaux // *Transfus. Clin. Biol.* – 2005. – № 12 (2). – P. 123–130.
2. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation / C. Brasse-Lagnel, Z. Karim, P. Letteron [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – № 140 (4). – P. 1261–1271.
3. Cartwright G. E. The anemia of chronic disorders / G. E. Cartwright // *Semin. Hematol.* – 1966. – № 3 (4). – P. 351–375.
4. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations / I. Cavill, M. Auerbach, G. R. Bailie [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – № 22 (4). – P. 731–737.
5. Chibowska M. Pentoxifylline treatment does not influence the plasma levels of IL-2 and sIL-2R in limited scleroderma patients / M. Chibowska, D. Krasowska, J. Weglarz // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – № 7 (2). – P. 282–288.
6. Crocker I. P. Neutrophil function in pregnancy and rheumatoid arthritis / I. P. Crocker, P. N. Baker, J. Fletcher // *Ann. Rheumatic Diseases.* – 2000. – № 59. – P. 555–564.
7. Crouch S. P. Effect of ingested pentoxifylline on neutrophil superoxide anion production / S. P. Crouch, J. Fletcher // *J. Infect. Immunology.* – 1992. – № 60 (11). – P. 4504–4509.
8. Cullis J. O. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status / J. O. Cullis // *Br. J. Haematol.* – 2011. – № 154 (3). – P. 289–300.
9. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis / M. D. Demirag, S. Haznedaroglu, B. Sancak [et al.] // *Intern. Med.* – 2009. – № 48 (6). – P. 421–426.
10. Faquin W. C. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production / W. C. Faquin, T. J. Schneider, M. A. Goldberg // *Blood.* – 1992. – № 79 (8). – P. 1987–1994.
11. Ferrucci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer / L. Ferrucci, L. Balducci // *Semin. Hematol.* – 2008. – № 45 (4). – P. 242–249.

12. Goodnough L. T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis / L. T. Goodnough, E. Nemeth, T. Ganz // *Blood*. – 2010. – № 116 (23). – P. 4754–4761.
13. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin / S. Hohaas, G. Massini, M. Giachelia [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28 (15). – P. 2538–2543.
14. Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidant enzymes and proinflammatory cytokines / S. Kwiecień, T. Brzozowski, P. C. Konturek [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – № 55 (2). – P. 337–355.
15. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice / E. Laurat, B. Poirier, E. Tupin [et al.] // *Circulation*. – 2001. – № 104. – P. 197–202.
16. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2005. – № 102 (6). – P. 1906–1910.
17. ERA-EDTA ERBP Advisory Board Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) / F. Locatelli, A. Covic, K. U. Eckardt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – № 24 (2). – P. 348–354.
18. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2 / K. Maes, E. Nemeth, G. D. Roodman [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 116 (18). – P. 3635–3644.
19. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status / B. I. Malope, A. P. MacPhail, M. Alberts, D. C. Hiss // *Br. J. Haematol.* – 2001. – № 115 (1). – P. 84–89.
20. Means R. T. Advances in the anemia of chronic disease / R. T. Means // *Intern. J. Haematol.* – 1999. – Vol. 70. – P. 7–12.
21. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites in healthy mice and in mice infected with *Candida albicans* / K. Miller, A. Louie, A. L. Baltch [et al.] // *J. Antimicrobial agents and Chemotherapy*. – 1998. – Vol. 42, № 9. – P. 2405–2409.
22. Nemeth E. The role of hepcidin in iron metabolism / E. Nemeth, T. Ganz // *Acta Haematol.* – 2009. – № 122 (2–3). – P. 78–86.
23. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – № 113 (9). – P. 1271–1276.
24. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy / H. A. Papadaki, H. D. Kritikos, V. Valatas [et al.] // *Blood*. – 2002. – № 100 (2). – P. 474–482.
25. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276 (11). – P. 7806–7810.
26. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha / P. Pedrazzoli, A. Farris, S. Del Prete [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – № 26 (10). – P. 1619–1625.
27. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation / T. S. Perlstein, R. Pande, N. Berliner, G. J. Vansasse // *Blood*. – 2011. – № 117 (10). – P. 2800–2806.
28. American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer / J. D. Rizzo, M. Brouwers, P. Hurley [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 116 (20). – P. 4045–4059.
29. Rodriguez-Morin M. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes / M. Rodriguez-Morin, F. Guerrero-Romero // *Curr. Diabetes Rev.* – 2008. – № 4 (1). – P. 55–62.
30. Pentoxifylline inhibits the synthesis and IFN- γ -inducing activity of IL-18 / T. Samardzic, V. Jankovic, S. Stosic-Grujicic [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – № 124. – P. 274–281.
31. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia / B. J. Sasu, K. S. Cooke, T. L. Arvedson [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 115 (17). – P. 3616–3624.
32. Shimizu M. Clinical results on the use of human ceruloplasmin in aplastic anemia / M. Shimizu // *Transfusion*. – 1979. – Vol. 19, № 8. – P. 742–748.
33. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A. K. Singh, L. Szczech, K. L. Tang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № (20). – P. 2085–2098.
34. Skikne B. S. Serum transferrin receptor / B. S. Skikne // *Am. J. Hematol.* – 2008. – № 83(11). – P. 872–875.
35. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease / S. N. Song, N. Tomosugi, H. Kawabata [et al.] // *Blood*. – 2010. – № 116 (18). – P. 3627–3634.
36. Sutek K. Niedokrwistość w przewlekłych stanach zapalnych / K. Sutek // *Hematologia / A. Dmoszkiej (Red.)*. – Warszawa : Medical Tribune, 2011. – S. 240–246.
37. Immune response modulation by pentoxifylline in vitro / H. Tilg, B. Eibl, M. Pichl [et al.] // *Transplantation*. – 1993. – № 56 (1). – P. 196–201.
38. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – № 352 (10). – P. 1011–1023.
39. In vitro suppression of erythropoiesis by bone marrow adherent cells from some patients with fungal infection / E. D. Zanjani, P. B. McGlave, S. F. Davies [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1982. – № 50 (3). – P. 479–490.
40. Ващенко В. И. Церулоплазмин: от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Н. Т. Ващенко // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2006. – № 6. – С. 1254–1269.
41. Визель А. А. Пентоксифиллин – новые свойства известного препарата / А. А. Визель, Е. А. Визель // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2006. – № 2 (15). – С. 71–75.
42. Данилов И. П. Повышенная экспрессия гепсидина: ключ к пониманию патогенеза анемии хронических заболеваний / И. П. Данилов, Д. Г. Цвирко // *Медицинские новости*. – 2005. – № 6. – С. 40–42.
43. Применение пентоксифиллина в терапии ревматоидного артрита / М. К. Кевра, Б. В. Дубовик, Н. Ф. Сорока [и др.] // *Актуальные вопросы пеницицидиальной медицины : Мат. научной конференции*. – Минск, 2001. – С. 124–126.
44. Моисеев С. В. Пентоксифиллин (Прентал) в лечении хронической дисциркуляторной энцефалопатии / С. В. Моисеев // *Практична ангіологія*. – 2011. – № 3 (42).
45. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії» / Міністерство охорони здоров'я України.
46. Устінов О. В. Діагностика та лікування залізодефіцитної анемії / О. В. Устінов // *Український медичний часопис*. – 2016. – № 4. – С. 1–4.
47. Шило В. Ю. Анемия при хронической болезни почек / В. Ю. Шило, Н. Н. Хасабов // *Лечащий врач, медицинский научно-практический портал*.

Резюме

Хроническое воспаление в генезе анемии хронических заболеваний

О.В. Карпенко¹, Е.К. Красук¹, Т.Г. Осташевская¹, С.А. Бондарчук²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

В статье авторы приводят анализ литературных данных по проблеме лечения анемии у пациентов с хроническими заболеваниями. Показаны роль хронического воспаления, активизации провоспалительных цитокинов и их негативное влияние на процессы гемопоэза, роль гепсидина и функционального дефицита железа, что создает трудности при лечении. Преодоление функционального дефицита железа возможно благодаря использованию пентоксифиллина в комплексном лечении анемий различного генеза.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, функциональный дефицит железа, хроническое воспаление, пентоксифиллин

Статья найдена в редакцию: 07.02.2018

Статья прошла рецензування: 01.03.2018

Статья принята до друку: 29.03.2018

Summary

Chronic inflammation in the genesis of anemia of chronic diseases

O.V. Karpenko¹, E.R. Krasuk¹, T.G. Ostashevskaya¹, S.A. Bondarchuk²

¹O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

In the article authors analyze the literature data on the problem of the treatment of anemia in patients with chronic diseases. The role of chronic inflammation, activation of proinflammatory cytokines and their negative influence on processes of hemopoiesis, the role of hepcidin and functional deficiency of iron, which creates difficulties in the treatment, is shown. Overcoming functional deficiency of iron is possible due to the use of pentoxifylline in the complex treatment of anemias of various genesis.

Key words: anemia of chronic diseases, functional deficiency of iron, chronic inflammation, pentoxifylline

Received: 07.02.2018

Reviewed: 01.03.2018

Published: 29.03.2018