

АНЕМИИ

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией
проф. О.А. РУКАВИЦЫНА



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

3. АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Анемия хронических болезней (АХБ) является второй по распространенности после ЖДА и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. В отдельную нозологическую единицу АХБ была выделена после публикации G.E. Cartwright, M.M. Wintrobe в 1952 г. Некоторые авторы считают, что название «анемия хронических болезней» не совсем правильное, предлагая заменить его термином «анемия воспаления». Это связано с тем, что этот вид анемии развивается не только при хронических, но и острых воспалительных заболеваниях. Снижение уровня Hb можно обнаружить уже менее чем через 2 нед, это умеренная анемия с уровнем Hb 90–130 г/л и Ht 30–40%. Однако обычно для диагностики АХБ необходимо наличие длительно текущего аутоиммунного, инфекционно-воспалительного или опухолевого заболевания.

При хроническом течении анемии она становится более гипохромной с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии. При острой инфекции, когда анемия развивается быстро, она часто нормохромная. При хронических воспалительных процессах, таких как ревматоидный артрит, туберкулез, остеомиелит, системные грибковые инфекции, средняя клеточная концентрация гемоглобина (МСНС) обычно колеблется между 25 и 32% (нормальная величина 32–36%).

Наиболее частые состояния, которые могут приводить к развитию АХБ, представлены в табл. 23.

Таблица 23

Основные заболевания, сопровождающиеся развитием анемии хронических болезней

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронических болезней	Предположительная распространенность анемии при данном заболевании (%)
<ul style="list-style-type: none">• Инфекции (острые и хронические).• Вирусные (в том числе ВИЧ).• Бактериальные.• Паразитарные.• Грибковые.	18–95

Окончание табл. 23

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронических болезней	Предположительная распространенность анемии при данном заболевании (%)
<ul style="list-style-type: none"> • Рак. • Гемобластозы. • Солидные опухоли 	30–77
<ul style="list-style-type: none"> • Аутоиммунные реакции. • Ревматоидный артрит. • Системная красная волчанка. • Диффузные заболевания соединительной ткани. • Васкулиты. • Саркоидоз. • Заболевания кишечника 	8–71
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после органной трансплантации	8–70
Хронические заболевания почек	23–50

АХБ является иммунорегулируемым состоянием. Бактериальные липополисахариды и цитокины индуцируют изменения в гомеостазе железа, тормозят пролиферацию эритроидных клеток-предшественников, нарушают продукцию эритропоэтина (ЭПО) и продолжительность жизни эритроцитов, тем самым способствуя развитию анемии.

Важными патогенетическими механизмами развития АХБ считаются нарушение реутилизации железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы и снижение всасывания железа в кишечнике. Однако пути сигнализации и молекулярные компоненты, вовлеченные в сложные механизмы всасывания железа посредством этих регуляторов, долгое время оставались неизвестными. Предполагалось существование гормонов, регулирующих гомеостаз железа и обеспечивающих взаимодействие между процессами всасывания, рециклирования и сохранения железа в депо. Открытие гепцидина позволило значительно расширить представления о патогенезе АХБ.

Дефицит гепцидина в организме может приводить к тяжелой перегрузке железом и рассматривается рядом авторов как один из важных патогенетических механизмов гемохроматоза.

Работами ряда авторов было показано, что продукция гепцидина в печени стимулируется инфекцией и воспалением. В частности, было доказано, что IL-6, но не IL-1 и TNF- α , индуцирует синтез мРНК гепцидина в печени, а избыточная продукция гепцидина тормозит всасывание железа в кишечнике и реутилизацию железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы (рис. 16). Продукция гепцидина также увеличивается под воздействием бактериальных липополисахаридов.

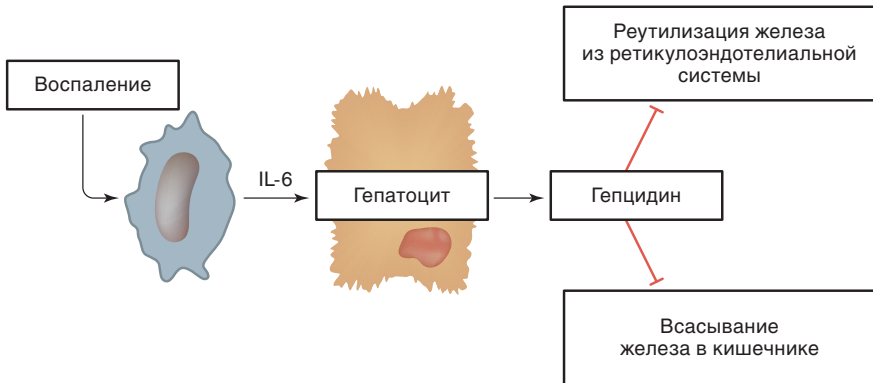


Рис. 16. Роль гепцидина в регуляции гомеостаза при воспалении

Воспаление приводит к стимуляции продукции интерлейкина 6 (IL-6) макрофагами. IL-6 воздействует на гепатоциты и индуцирует продукцию гепцидина. Гепцидин тормозит всасывание железа в кишечнике и препятствует реутилизации железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы.

Анемия и гипоксия оказывают ингибирующее действие на образование в печени гепцидина и тем самым уменьшают угнетающее действие гепцидина на поглощение железа в кишечнике и реутилизацию железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы. Это было подтверждено в работах Weinstein et al. и Nicolas et al.

Гомеостаз клеточного железа в организме поддерживается координированной регуляцией экспрессии ТФР и ферритина, а также уровнем продукции гепцидина. Контролируя уровень этих белков, клетка способна определить количество полученного ею железа про-

* Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1011–1023.

порционально числу трансферриновых рецепторов и степень секвестрации железа пропорционально цитоплазматическому уровню ферритина.

Основные патофизиологические механизмы развития анемии хронических заболеваний (АХБ)

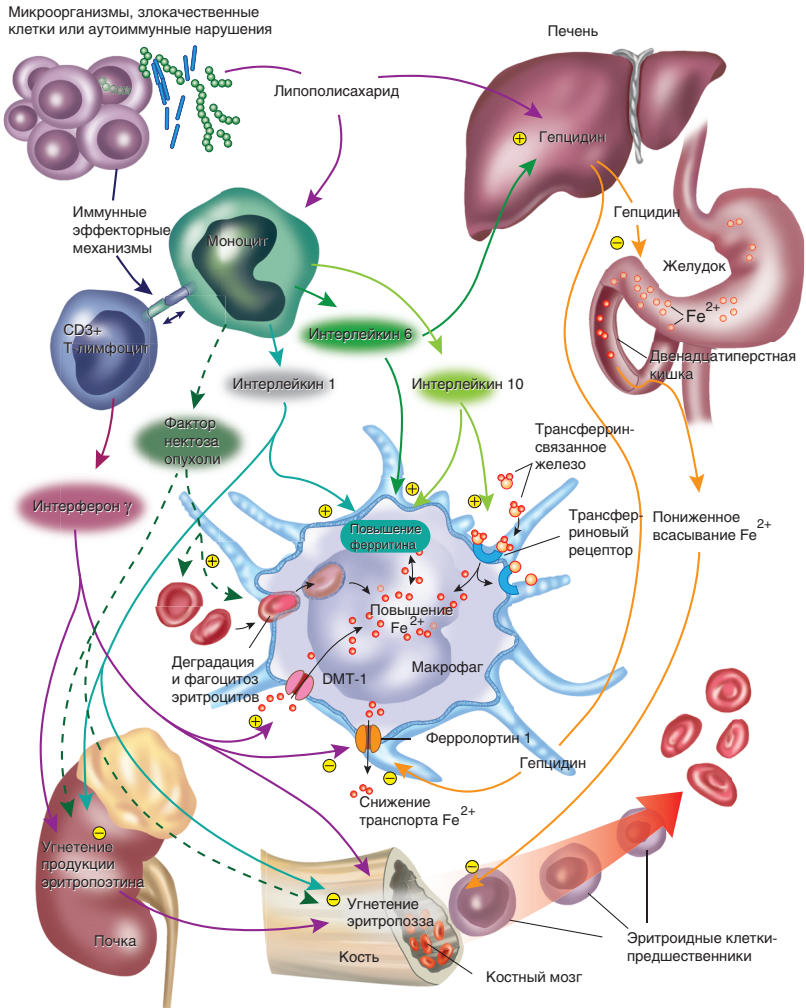


Рис. 17. Основные патофизиологические механизмы развития АХБ*

Инфекционные агенты, раковые клетки, образующиеся в организме, или аутоиммунные нарушения приводят к активации CD3-лимфоцитов и моноцитов. Активированные лимфоциты индуцируют синтез INF- γ , а моноциты и макрофаги — IL-1, IL-6, IL-10 и TNF- α (рис. 17, панель А). Бактериальные липополисахариды и IL-6 стимулируют печеночную экспрессию острофазового протеина — гепцидина, который ингибирует всасывание железа в кишечнике (рис. 17, панель В). И INF- γ , и липополисахарид повышают экспрессию DMT-1 на макрофагах, стимулируя тем самым захват Fe²⁺. Противовоспалительный цитокин IL-10 через усиление экспрессии TfR на поверхности моноцитов увеличивает поглощение ими TfR-связанного железа. Помимо этого, под влиянием TNF активируется макрофагальный фагоцитоз и разрушение «стареющих» эритроцитов. Липополисахарид и INF- γ снижают экспрессию переносчика железа ферропортина 1, тем самым ингибируя экспорт железа из макрофагов, так же как и гепцидин. Одновременно TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-10 индуцируют синтез ферритина и стимулируют процессы накопления и сохранения железа внутри макрофагов. В итоге эти процессы приводят к снижению концентрации сывороточного железа, тем самым вызывая дефицит железа для эритроидных клеток (рис. 17, панель С). TNF- α и INF- γ приводят к снижению продукции ЭПО в почках (рис. 17, панель D). INF- γ , TNF- α и IL-1 прямо ингибируют дифференциацию и пролиферацию эритроидных клеток-предшественников. Помимо этого, ограниченная доступность железа для эритроидных клеток и неадекватно низкая продукция ЭПО приводят к нарушению эритропоэза и развитию анемии (рис. 17, панель E).

В настоящее время считается, что образование гепцидина может быть центральным механизмом развития АХБ. Основные патофизиологические факторы АХБ представлены в табл. 24. Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АХБ является мультифакторной.

Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа, угнетение эритропоэза и неадекватно низкая продукция эритропоэтина. Достижения в понимании патофизиологии АХБ являются поводом для разработки новых терапевтических подходов. Представляет интерес использование при АХБ препаратов — антагонистов гепцидина, способных восстанавливать нарушенную реутилизацию железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а также гормонов и цитокинов, стимулирующих эритропоэз, в частности, применение препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО.