

Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Ю. П. Успенский^{1,2}, Ю. А. Фоминых^{1,2}, К. Н. Наджафова¹, О. И. Ведута¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника являются актуальной проблемой здравоохранения и зачастую осложняются развитием анемического синдрома. В лечении язвенного колита и болезни Крона достигнут значительный прогресс, однако коррекция сопутствующей анемии в большинстве случаев остается недостаточной. В статье подробно рассмотрены патогенетические механизмы формирования анемического синдрома при воспалительных заболеваниях кишечника, а также возможные пути коррекции данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic mechanisms of anemic syndrome formation in patients with inflammatory bowel diseases

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, Yu. A. Fominykh^{1,2}, K. N. Nadzhafova¹, O. I. Veduta¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Inflammatory bowel diseases are an urgent public health problem and are often complicated by the development of anemic syndrome. Significant progress has been made in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease, but the correction of associated anemia in most cases remains insufficient. This article describes in detail the pathogenetic mechanisms of the formation of anemic syndrome in inflammatory bowel diseases, as well as possible ways to correct this condition.

KEY WORDS: anemia, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время во всем мире к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) приковано внимание специалистов как фундаментальных, так и клинических направлений. Данная группа заболеваний постоянно расширяет свои географию и возрастной диапазон. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) имеют меньшую распространенность в сравнении с другими заболеваниями пищеварительного тракта, но в то же время им свойственно тяжелое течение с высокими рисками развития осложнений и летальности. Заболевания поражают преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста, приводя к инвалидизации и дисквалификации [1].

Проблема ВЗК локализуется не только в желудочно-кишечном тракте, поэтому данную группу заболеваний можно считать системными. Ведь, кроме классической симптоматики, ЯК и БК включают большое количество самых разных внекишечных проявлений: поражение опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной зоны, гематологические расстройства, кожные и офтальмологические изменения. В литературе есть описание более 130 внекишечных проявлений ВЗК [2].

Анемический синдром является частым спутником ВЗК. Около двух третей пациентов с ВЗК страдают сопутствующей анемией, что значительно ухудшает качество их жизни [3]. Данные о распространенности анемии у данной категории пациентов в различных исследованиях значительно варьируют, и связано это с тем, что изучаемые группы неоднородны, у больных различаются возраст, степень активности и длительность заболевания, получаемая терапия. Среди пациентов с БК распространенность анемии выше, чем среди больных ЯК. Вероятно, это связано с большей протяженностью поражения пищеварительного тракта при БК, так как возможно поражение желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки, что будет способствовать развитию синдрома мальабсорбции и впоследствии B_{12} - и (или) фолиеводефицитной анемии, несвойственной для язвенного колита.

Этиопатогенез анемии при ВЗК, как правило, носит многокомпонентный характер и не бывает обусловлен какой-то одной изолированной причиной. Данная статья посвящена обсуждению возможных механизмов развития анемического синдрома, особенностям его диагностики и коррекции у больных ВЗК.

Патофизиология анемического синдрома у больных ВЗК

Выявляемость железодефицитной анемии (ЖДА) при ВЗК в среднем составляет 42%, а частота выявления при болезни Крона – 36–90% [4]. Хроническая кровопотеря является наиболее частым состоянием при ВЗК, причем степень ее может варьировать, достигая порой значительных масштабов, особенно при ЯК, результатом чего является развитие железодефицитной постгеморрагической анемии. При БК из-за вовлеченности тонкого кишечника страдают также процессы всасывания железа, витаминов и микроэлементов [5].

При характеристике анемий, связанных с нехваткой железа, принято выделять три основных состояния: абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит железа и депонирование железа. Различаются они содержанием железа в депо, этиологическими факторами и ответом на терапию препаратами железа. К стандартным лабораторным параметрам, определяемым для диагностики ЖДА, отнесены ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, трансферрин и степень насыщения трансферрина железом.

Классические характеристики ретикулоцитов, к которым относят относительное и абсолютное их число, позволяют различить гипопролиферативный тип при ЖДА и АХЗ или гиперпролиферативный тип как при гемолитической анемии. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) – самый ранний и чувствительный показатель дефицита железа, поскольку ретикулоциты циркулируют в крови лишь в течение 1–2 суток, тогда как показатели среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и гемоглобин отражают позднюю стадию эритропоэза. Показатель Ret-He может использоваться в дифференциальной диагностике функционального и абсолютного дефицита железа. В совокупности с нормальным или повышенным содержанием ферритина низкий уровень Ret-He позволяет заподозрить функциональный дефицит железа, что особенно актуально при воспалительных заболеваниях [6].

Наличие хронического воспаления часто приводит к развитию анемии, схожей с ЖДА, но с более высокими показателями ферритина сыворотки и плохо отвечающей на ферротерапию. Такие состояния составляют половину всех железодефицитных синдромов в медицинской практике, а при ВЗК встречаются значительно чаще.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) была впервые описана G. Cartwright в 1946 году в монографии «Инфекционная анемия» [7]. Для данного синдрома более целесообразно употребление термина «анемия воспаления», поскольку именно воспаление лежит в основе ее развития, и в то же время не все хронические заболевания приводят к развитию анемии хронических заболеваний [4]. Частота встречаемости АХЗ при ВЗК, согласно литературным данным, превышает 40% [8], при этом запасы железа в организме могут быть достаточными, а насыщение железом трансферрина снижено.

Воспаление влияет на три основных этапа, необходимых для нормального эритропоэза: нарушение транспорта железа, ведущее к его задержке в макрофагах и железодефицитному эритропоэзу; снижение биологической

активности эритропоэтина (Эпо) и ингибирование дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток-предшественников. В данный процесс вовлечено несколько механизмов.

Генетически обусловленный сбой иммунной системы у больных ВЗК приводит к запуску процессов аутоиммунного воспаления: активации Т-клеток (CD3⁺) и моноцитов, что, в свою очередь, стимулирует выработку ими интерферона, интерлейкинов (ИЛ) -1, -6, -10, фактора некроза опухолей – α (ФНО- α) [9], что прямо и опосредованно приводит к нарушению метаболизма железа и угнетению костномозгового кроветворения. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 стимулирует выработку рецепторов трансферрина и с их помощью усиливает захват связанного железа внутрь моноцита [4]. Вместе с тем ФНО- α , ИЛ-1, -6 и -10 стимулируют образование ферритина и депонирование железа, что приводит к снижению концентрации сывороточного железа и его биодоступности красному кровяному телу.

Ключевую роль в распределении железа играет главный регулятор гомеостаза железа – гепсидин. Гепсидин представляет собой пептид, который вырабатывается в основном в печени в ответ на перегрузку железом или при индукции провоспалительными стимулами, такими как липополисахариды бактерий или интерлейкин-6. В зарубежной литературе можно встретить следующие формулировки термина «гепсидин»: iron hormone (железный гормон) и antimicrobial peptide (антимикробный белок) [10].

Наибольшее содержание гепсидина наблюдается у пациентов с АХЗ, при сочетании АХЗ и ЖДА его содержание несколько ниже. И самые низкие показатели уровня гепсидина определяются у здоровых лиц и в случаях изолированной ЖДА [7]. Что касается анемии, ассоциированной с ВЗК, в литературе встречаются противоречивые данные о связи между уровнем гепсидина и степенью активности ВЗК, корреляции между показателями обмена железа, маркеров воспаления и содержанием гепсидина [11]. Есть исследования, в которых не обнаруживают четкой связи между уровнем гепсидина и уровнем ИЛ-6 и С-реактивного белка, хотя влияние последних на степень активности ВЗК и участие в регуляции работы гепсидина были продемонстрированы ранее [10].

Гепсидин проявляет свою биологическую функцию после связывания с единственным известным экспортером клеточного железа – ферропортином [12], при этом блокируется перенос абсорбированного железа из энтероцитов двенадцатиперстной кишки в кровяной поток. Данный эффект может усугубляться под действием ФНО- α [13], который повреждает мембрану старых эритроцитов и стимулирует их фагоцитоз, что также способствует задержке железа в макрофагах и моноцитах. Это имеет важное значение, поскольку именно макрофаги участвуют в повторном использовании железа стареющих эритроцитов посредством эритрофагоцитоза. Внутри фагоцитов железо перерабатывается путем ферментативного разложения гема и доставляется ферропортином в кровяной поток, что покрывает около 90% суточной потребности в железе [14]. При воспалительных процессах период полужизни эритроцитов

уменьшается в результате воздействия оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, что способствует усилению эритрофагоцитоза и снижению рециркуляции железа [14]. Кроме того, про- и противовоспалительные цитокины дополнительно способствуют удержанию железа в моноцитах/макрофагах, стимулируя захват железа и ингибируя транскрипцию ферропортина в этих клетках [15]. Это также приводит к задержке железа в фагоцитах и развитию функционального дефицита железа, что означает снижение доступности его для клеток эритроидного ростка гемопоэза (эритроидных предшественников) [16].

Кроме того, провоспалительные цитокины, и в первую очередь интерферон- γ , оказывают прямое ингибирующее действие на созревание эритроидных клеток и активируют процессы их апоптоза, подавляют синтез Эпо и снижают чувствительность к нему эритроидных клеток [17]. Белок острой фазы α -1-антитрипсин способен эффективно связываться с рецептором трансферрина и ингибировать захват железа эритроидными предшественниками, тем самым блокируя рост и дифференцировку клеток.

Как известно, процессы эритропоэза в организме человека регулируется Эпо, который синтезируется в кортикальных интерстициальных клетках почек. Гормон циркулирует в крови и поступает в костный мозг, где связывается с рецепторами на поверхности эритроидных предшественников, что стимулирует их пролиферацию и дальнейшую дифференцировку [18]. Экспрессия этих рецепторов происходит в клетках не только гемопоэтической, но и многих других систем: в центральной нервной и сердечно-сосудистой системах, а также в тканях легких, почек, репродуктивных органов (яичниках, железистой эндометрии) [19].

Главной функцией Эпо является контроль над процессом обеспечения тканей оптимальным количеством кислорода посредством регуляции числа циркулирующих эритроцитов. При адекватной продукции Эпо в костном мозге, к примеру при ЖДА, наблюдается выраженная обратная связь между содержанием Эпо в сыворотке и уровнем гемоглобина. При АХЗ, напротив, уровни эритропоэтина неадекватны степени тяжести анемии [19]. Это частично может быть связано с опосредованным ИЛ-1 и ФНО- α ингибированием продукции Эпо. Более того, цитокины могут мешать передаче сигналов на уровне рецепторов Эпо. Следовательно, в присутствии циркулирующего интерферона- γ или ФНО- α требуется гораздо большее количество Эпо для образования эритроидных колониеобразующих единиц в костном мозге [15]. Кроме того, вызванное иммунной реакцией подавление рецепторов на эритроидных клетках-предшественниках и ограниченная доступность железа для биосинтеза гемма также отрицательно влияют на функции Эпо [16].

Влияние препаратов для лечения ВЗК на процессы эритропоэза

Базисная терапия ВЗК направлена на купирование процессов воспаления. И понятно, что лучшим терапевтическим подходом к устранению анемии при ВЗК является именно компенсация основного заболевания. Препараты, используемые в терапии ВЗК, могут оказывать и прямой положительный эффект в отношении эритропоэза. К при-

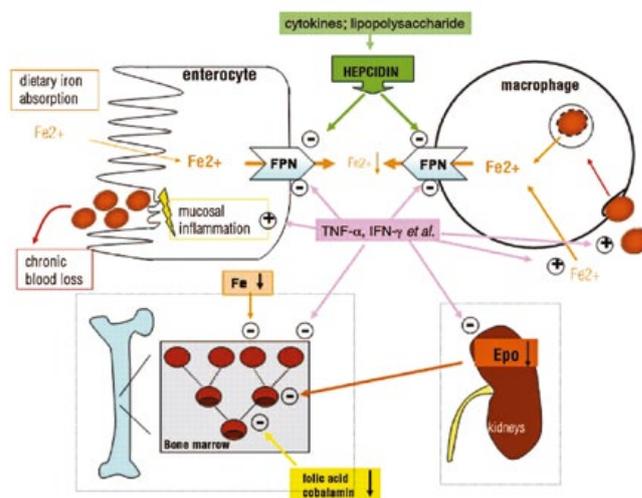


Рисунок. Патологические механизмы развития анемии у пациентов с ВЗК [8].

Примечание: TNF- α – ФНО- α , FPN – ферропортин, IFN- γ – интерферон- γ , Epo – Эпо.

меру, инфликсимаб способен нейтрализовать супрессорный эффект ФНО- α на синтез Эпо, тем самым повышая доступность железа для процессов кроветворения. Также он тормозит процессы цитокин-ассоциированного синтеза ферритина и выработки гепсидина, что способствует лучшей абсорбции железа в кишечнике и высвобождению его из макрофагов [20]. Ну и основной эффект инфликсимаба заключается в заживлении слизистой оболочки, уменьшении количества продуцируемых провоспалительных цитокинов и, конечно же, количества крови, теряемой пациентом через язвы слизистой оболочки кишечника. Было доказано, что уже в течение 2 недель после первого введения инфликсимаба отмечается значительное снижение активности БК, повышение выработки Эпо и улучшение лабораторных показателей красной крови [4].

Данные исследований продемонстрировали основополагающую роль повышения в крови уровня ИЛ-6 в формировании гормонозависимого течения ВЗК. Это обусловлено тем, что кортикостероиды не вызывают снижения гиперпродукции ИЛ-6 [21]. Установлена обратная зависимость между концентрацией ИЛ-6 и содержанием гемоглобина в крови [22]. Как упоминалось выше, ИЛ-6 стимулирует гиперпродукцию гепсидина – важнейшего фактора развития АХЗ. Именно поэтому биологическая терапия моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 так перспективна в отношении лечения больных ВЗК.

В то же время сами препараты, применяемые для базисной терапии ВЗК, могут спровоцировать развитие гемолитической анемии и миелодиспластического синдрома. В широком применении находятся группы препаратов, которые прямо или косвенно способны вызвать миелосупрессию. Так, известно, что сульфасалазин негативным образом влияет на эритропоэз за счет нескольких механизмов, он снижает содержание фолиевой кислоты и витамина В₁₂, способен индуцировать гемолиз и аплазию [23]. У части пациентов с ВЗК, ранее сенсибилизированных к сульфаниламидам, повторный их прием может запустить процессы формирования иммунных комплексов, связывающих эритроциты. Также в небольшом проценте случаев гемолиз наблюдается

и у больных, получающих 6-меркаптопурин [24]. Иногда у пациентов, принимающих азатиоприн или 6-меркаптопурин, угнетается только «красный росток» кроветворения, при этом в периферической крови отмечается мягкое и бессимптомное снижение уровня гемоглобина.

Диагностические и терапевтические подходы к коррекции анемического синдрома у больных ВЗК

АХЗ без дефицита железа у пациентов с ВЗК встречается редко и наблюдается, как правило, при чрезмерной внутривенной заместительной терапии железом. При хронических заболеваниях анемия в основном нормохромная и нормоцитарная, при сочетании АЗХ с ЖДА чаще проявляется как микроцитарная и гипохромная. Поскольку концентрации сывороточного железа и насыщение трансферрина железом, а также уровни протопорфирина цинка снижаются и при ЖДА, и при АХЗ, и при их сочетании, эти параметры не могут помочь в проведении дифференциальной диагностики. С уровнем трансферрина ситуация иная: он повышается при ЖДА и может быть нормальным или сниженным при АХЗ [4].

В то время как у пациентов с ЖДА концентрации белка ферритина снижены, у пациентов с АХЗ они нормальны или повышены. Это связано с двумя факторами: во-первых, повышенные уровни ферритина отражают задержку железа в моноцитах и макрофагах, а во-вторых – экспрессия ферритина вызывается воспалительным процессом. Следовательно, у пациентов с ВЗК, в отличие от пациентов без воспалительного процесса, уровень ферритина неточно отражает количество запасов железа.

Сывороточный трансферриновый рецептор представляет собой фрагмент мембранного рецептора, его уровень повышается именно тогда, когда доступность железа для эритропоэза низкая, как в случае ЖДА. Этот маркер с высокой чувствительностью и специфичностью выявляет дефицит железа, его концентрация не зависит от наличия сопутствующего воспаления, что позволяет наиболее точно дифференцировать ЖДА и АХЗ.

Доказано, что препараты железа являются эффективным средством лечения анемии у пациентов с ВЗК. Однако применение пероральных препаратов железа у больных ВЗК сопряжено с рядом существенных ограничений. Значительная часть принятого *per os* железа не усваивается и, оставаясь в просвете кишечника, способна индуцировать процессы локального оксидативного стресса, которые активизируют воспаление слизистой оболочки кишечника, усугубляя симптомы ВЗК. Кроме того, железо является питательным субстратом для микроорганизмов, поэтому задержка железа в мононуклеарной/фагоцитарной системе при воспалении можно считать защитным механизмом против прогрессирования основного заболевания. Исследования показывают, что пациенты с показателем степени насыщения трансферрина железа выше 20% и концентрацией ферритина более 100 мкг/г, получающие препараты железа парентерально, имеют больший риск бактериемии, чем пациенты, которые их не получают [25].

Терапия препаратами железа часто плохо переносится пациентами ввиду побочных диспепсических явлений, а длительность лечения составляет несколько месяцев.

У больных БК с поражением или резекцией двенадцатиперстной кишки, где происходит всасывание железа, пероральный прием препаратов железа может быть неэффективным.

Терапией выбора при лечении ЖДА при ВЗК является парентеральное введение препаратов железа. Для внутривенного введения существуют такие его препараты, как глюконат железа, декстран железа, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и препарат последнего поколения карбоксимальтозат железа. Внутривенные формы глюконата и декстрана железа практически не применяются в практике по причине высокой иммуногенности или выраженных токсических эффектов [26]. Наиболее распространенным парентеральным препаратом железа является железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Риск анафилактических и токсических реакций при применении этого препарата значительно ниже, чем при применении декстрана и глюконата, но он не равняется нулю. Подобных эффектов можно не опасаться при применении карбоксимальтозата железа, который позволяет эффективно корректировать дефицит железа за счет возможности введения высокой разовой дозы с высокой скоростью [27]. Данный препарат обладает низкой иммуногенностью, поскольку в его составе отсутствует декстран. Карбоксимальтозат железа после введения быстро поступает в печень и селезенку, затем железо постепенно высвобождается из комплексов и порционно поступает в костный мозг, не допуская развития синдрома вторичной перегрузки железом. Эффективность лечения препаратом подтверждают данные систематического обзора и метаанализа результатов исследований [28]. Изучены эффективность и безопасность препарата и у пациентов с ВЗК [29].

Довольно часто врачи сталкиваются с резистентностью к препаратам железа при лечении анемии у больных ВЗК. В таких случаях целесообразно определять сывороточный уровень Эпо и при необходимости назначать препараты эпоэтина. В настоящее время применяют препараты трех групп: эпоэтин-альфа, эпоэтин-бэта и дарбэпоэтин. Препараты обладают разной степенью аффинности к рецепторам и периодом полувыведения, что позволяет применять различные схемы назначения препарата. Эпоэтин стимулирует захват железа для синтеза гема в эритроидных клетках-предшественниках, а также подавляет выработку цитокинов. В многочисленных исследованиях показан быстрый эффект эпоэтина, позволяющий избежать гемотрансфузий [30]. Есть исследования, демонстрирующие положительное влияние эпоэтина на течение основного заболевания, в том числе его способность вмешиваться в каскад иммунных реакций. Так, длительное использование эпоэтина снижает концентрацию ФНО- α , повышает экспрессию CD 28⁺ Т-клетками и снижает концентрацию ИЛ-10, -12 и ФНО- α в сыворотке крови. Эти эффекты могут быть весьма полезны у пациентов с ВЗК [31].

Следует помнить, что даже при изолированной АХЗ лечение препаратами эпоэтина может вызвать истинный дефицит железа вследствие стимуляции эритропоэза, поэтому комбинированная терапия эпоэтином и парентеральными препаратами железа демонстрирует лучший результат [32]. Есть противоречивые данные о канцеро-

генном эффекте Эпо. Так, по данным экспериментальных моделей и биопсийных материалов, в ряде злокачественных клеток обнаружено большое число рецепторов к Эпо [33], что и обуславливает высокую чувствительность злокачественных клеток к гипоксии. Гормон способен вызывать неоваскуляризацию вследствие перераспределения эндотелиальных клеток-предшественников.

Что касается проведения гемотрансфузий эритроцитарной массы, нельзя считать их терапией выбора при лечении анемий, поскольку возможно развитие немедленных и отсроченных реакций на введение препаратов крови. Кроме того, гемотрансфузия дает лишь временный эффект и не воздействует на этиопатогенез анемии, а продолжительность жизни перелитых эритроцитов гораздо короче, чем у собственных, и составляет примерно 50–60 суток. Проведение гемотрансфузий не рекомендуется при уровне гемоглобина свыше 70 г/л. В случае развития острой постгеморрагической анемии в дебюте ВЗК показанием для гемотрансфузии является потеря крови в объеме 30–40% общего количества, или 15–30% объема у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также у пациентов с предшествующей анемией.

При дефиците витамина В₁₂ у пациентов с БК, особенно перенесших резекцию тонкой кишки, оптимальным является парентеральный путь введения витамина, при дефиците фолиевой кислоты возможно пероральное и парентеральное введение препарата [34].

Заключение

Анемический синдром при ВЗК представляет собой сочетанный вариант железодефицитной и АХЗ, течение заболевания усугубляется за счет присоединения метаболических расстройств, дефицита витаминов, а также влияния некоторых препаратов для лечения ВЗК. Наличие анемии отягощает течение заболевания, снижая его физические и когнитивные возможности, влияет на частоту и длительность госпитализаций. Детальное понимание патогенеза анемического синдрома у данной категории больных помогает оптимизировать подходы к терапии и улучшить результаты лечения. Разработка новых методов лечения может быть ориентирована на препараты, способные нейтрализовать действие гепсидина, высвободить железо из моноцитов и макрофагов, влиять на рецепторы к Эпо и чувствительность к последнему, а также новые молекулы для стимуляции эритропоэза.

Список литературы / References

1. Веселов А. В., Белоусова Е. А., Бакулин И. Г., Успенский Ю. П., Древал Р. О., Шкурко Т. В., Кашников В. Н., Фоминых Ю. А., Князев О. В., Романов Р. И., Скалинская М. И., Шипицын В. В. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020; 28 (52): 1137–1145.
2. Uspensky Yu.P., Belousova E. A., Bakulin I. G., Uspensky Yu.P., Drevall R.O., Shkurko T.V., Kashnikov V.N., Fominyh Yu.A., Knyazev O.V., Romanov R.I., Skalinskaya M.I., Shipitsyn V.V. Assessment of the economic burden and current state of the organization of drug provision for patients with immuno-inflammatory diseases (on the example of ulcerative colitis and crohn's disease) in the Russian Federation. 2020; 28 (52): 1137–1145. (In Russ.)
3. Uspensky Yu.P., Nadzhafova K.N., Fominyh Yu.A., Drevall R.O., Ivanov S.V., Shofik A.V., Filippova V.N. Extraintestinal lesions in inflammatory bowel diseases: focus on the hepatobiliary system. *Farmateca*. 2021; 28 (2): 36–42. (In Russ.) DOI: 10.18565/farmateca.2021.2.36–42
4. N. Murawska, A. Fabisiak, J. Fichna. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22 (5): 1198–208. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000648
5. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 2010; 95: 175–8.
6. Иванов С. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хорошилов И. Е. Анемия при язвенном колите: нутриционные аспекты. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3 (1): 34–35.
7. Ivanov S. V., Uspensky Yu.P., Fominyh Yu.A., Horoshilov I. E. Anemia in ulcerative colitis: nutritional aspects. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3 (1): 34–35.
8. Beard J. One person's view of iron deficiency, development, and cognitive function. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62 (4): 709–710.
9. Анушенко А. О., Потапов А. С., Цимбалова Е. Г., Гордеева О. В. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (2): 128–140. DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1530.
10. Anushenko A. O., Potapov A. S., Cimbalo E. G., Gordeeva O. B. Anemia in inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016; 15 (2): 128–140. DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1530.
11. Gomollon F., Gisbert J. P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 4659–65.
12. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Майорова О. В., Фоминых Ю. А. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит*. 2020; 37: 29–34.
13. Uspensky Yu.P., Ivanov S. V., Majorova O. V., Fominyh Yu. A. Inflammatory bowel diseases and obesity: current state of the problem. *Medicinskij alfavit*. 2020; 37: 29–34. (In Russ.)
14. Arnold J., Sangwaiya A., Manglam V., et al. Presence of hepcidin-25 in biological fluids: Bile, ascitic and pleural fluids. *World J Gastroenterol*. 2010; 6 (17): 2129–2133. DOI: 10.3748/wjg.v16.i17.2129.
15. Pakoz Z., Cekic C., Arabul M., et al. Evaluation of the Correlation between Hepcidin Serum Levels and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 8:10942. DOI: 10.1155/2015/810942.
16. Nemeth E., Tuttle M. S., Powelson J., Vaughn M. B., Donovan A., Ward D. M. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 06 (5704): 2090–3.
17. Johnson D., Babele H., Johnston K., Tennant J., Srai S. K., Sharp P. Tumour necrosis factor alpha regulates iron transport and transporter expression in human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett*. 2004; 573 (1–3): 195–01.
18. Knutson M. D., Oukka M., Koss L. M., Aydemir F., Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (5): 1324–8. DOI: 10.1073/PNAS.0409409102
19. Means R. T. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep*. 2003; 2 (2): 116–21.
20. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352 (10): 1011–1023. DOI: 10.1056/nejmra041809.
21. Садыгова Г. Г. Анемии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Колопроктология*. 2016; 3 (57): 84–90.
22. Sadygova G. G. Anemia in inflammatory bowel diseases. *Koloproktologiya*. 2016; 3 (57): 84–90. (In Russ.)
23. Павлов А. Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негемопозитических тканях. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2004; 3 (1): 12–20.
24. Pavlov A. D. Biological and clinical role of erythropoietin and its receptor in non-hematopoietic tissues. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2004; 3(1): 12–20. (In Russ.)
25. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина на анемию. *Гематология и трансфузиология*. 1999; 44 (3): 30–32.
26. Pavlov A. D., Morshchakova E. F. Sindrom neadekvatnoi produktsii eritropoetina na anemiyu. *Gematol Transfuziol*. 1999; 44 (3): 30–32. (In Russ.)
27. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998; 18 (8): 55–559. DOI: 10.1089/jir.1998.18.555.
28. Wine E., Mack D., Hyams J., et al. Interleukin-6 is associated with steroid resistance and reflects disease activity in severe pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (11): 916–922. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.12.012.
29. Basseri R., Nemeth E., Vassilaki M., et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (8): 286–291. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.013.
30. Gisbert J. P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2008; 103: 1299–1307.
31. Носкова К. К., Лишинская А. А., Парфенов А. И., Князев О. В., Варванина Г. Г., Дроздов В. Н. Риск развития и клинко-патогенетические особенности анемии на фоне базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 10: 12–17.
32. Noskova K. K., Lishchinskaya A. A., Parfenov A. I., Knyazev O. V., Varvanina G. G., Drozdov V. N. The risk of developing and clinical and pathogenetic features of anemia against the background of basic therapy of inflammatory bowel diseases. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 10: 12–17 (In Russ.)
33. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res*. 2008; 6 (3–4): 93–102. DOI: 10.3121/cm.2008.811.
34. Tablli J., Cao G, Olivier L., et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (11): 3631–3140. DOI: 10.1093/ndt/gfq260.

27. Авдеев В. Г., Моисеев С. В. Анемия при болезни Крона. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 22 (1): 1–6.
Avdeev V. G., Moiseev S. V. Anemiya pri bolezni Krona. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2013; 22 (1): 1–6. (In Russ).
28. Moore R., Gaskell H., Rose H., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disorders. 2011; 11: 4. DOI: 10.1186/1471-2326-11-4.
29. Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkova V. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT®) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2007; 103 (5): 1182–1192. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
30. Littlewood T., Bajetta E., Nortier J., et al. Effects of epoetinalfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. J Clin Oncol. 2001; 19 (11): 2865–2874.
31. Kaltwasser J., Kessler U., Gottschalk R., et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001; 28 (11): 2430–2436.
32. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М.; 2003. 448 с.
Rumyantsev A. G., Morshchakova E. F., Pavlov A. D. Eritropoetin: diagnostika, profilaktika i lechenie anemii. Moscow; 2003. 448 p. (In Russ).
33. Yasuda Y., Fujita Y., Matsuo T., et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. Carcinogenesis. 2003; 24 (9): 1021–1029. DOI: 10.1093/carcin/bgg126.
34. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis. 2015. 9 (3): 211–222.

Статья поступила / Received 13.05.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.06.2021
Принята в печать / Accepted 09.06.2021

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², проф. кафедры факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана¹. E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Наджафова Кямалы Низамитдиновна, ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана¹. E-mail: kyamalyok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8419-0272

Ведута Олеся Игоревна, студент III курса педиатрического факультета¹. E-mail: vedutaolesya@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Наджафова Кямалы Низамитдиновна.
E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Для цитирования: Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Наджафова К. Н., Ведута О. И. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Медицинский алфавит. 2021; (20): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-29-34>

About authors

Uspenskiy Yuri P., DM Sci, professor, head of Dept of Faculty Therapy¹, professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Fomykh Yulia A., DM Sci, associate professor at Dept of Internal Medicine of Faculty of Dentistry², professor at Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Nadzhafova Kamalya N., assistant of Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: kyamalyok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8419-0272

Veduta Olesya I., third-year student of Pediatric Faculty¹. E-mail: vedutaolesya@mail.ru

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Nadzhafova Kamalya N. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

For citation: Uspenskiy Yu. P., Fomykh Yu. A., Nadzhafova K. N., Veduta O. I. Pathogenetic mechanisms of anemic syndrome formation in patients with inflammatory bowel diseases. Medical alphabet. 2021; (20): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-29-34>



13-15 октября 2021

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр «Царицынская ярмарка»

XXXII специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр «Царицынская ярмарка»
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru