



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.010>



Гулак А.А.¹✉, Рукавицын О.А.²

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия

² Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Анемии различного генеза у пациентов с ревматологической патологией. Роль системы HIF

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Гулак А.А., Рукавицын О.А.; сбор, анализ данных – Гулак А.А.; подготовка рукописи – Гулак А.А., Рукавицын О.А.; окончательное одобрение рукописи – Рукавицын О.А.

Подана: 19.08.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: gulak.aa@niir.su

Резюме

Анемия различного генеза является частым осложнением у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Основные виды анемий у данной группы пациентов: анемия хронического заболевания, железодефицитная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, миелотоксическая анемия на фоне приема иммуносупрессивных и цитостатических препаратов, мегалобластная анемия с дефицитом фолиевой кислоты и цианокобаламина. Наиболее распространенным видом анемии у данной группы пациентов является анемия хронического заболевания. Патогенез данной анемии связан с увеличением синтеза гепцидина под влиянием провоспалительных цитокинов, а также с функциональным перераспределением железа в организме и нарушением созревания эритроидных предшественников. Помимо этого, провоспалительные цитокины непосредственно повреждают клетки эритрона, а также снижают активность эритропоэтина и экспрессию его специфических рецепторов. Факторы HIF инициируют мобилизацию железа из макрофагов и эритроцитов для компенсации анемического состояния посредством регуляции экспрессии основных рецепторов (TfR, FPN-1, DMT-1, Dcytd), участвующих в метаболизме железа, а также активируют экспрессию гена ЭПО. Поэтому систему факторов HIF стоит рассматривать как мишень фармакологического воздействия в рамках новой, более эффективной противоанемической терапии у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматология, анемия хронической болезни, гепцидин, эритропоэтин, гипоксия-индуцированные факторы (HIF), ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (HIF-PHI)

Gulak A.¹, Rukavitsyn O.²

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

² Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Anemia of Various Genesis in Patients with Rheumatological Pathology. The Role of the HIF System

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Gulak A., Rukavitsyn O.; data collection and analysis – Gulak A.; preparation of the manuscript – Gulak A., Rukavitsyn O.; final approval of the manuscript – Rukavitsyn O.

Submitted: 19.08.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: gulak.aa@niir.su

Abstract

Anemia of various origins is a common complication in patients with rheumatological diseases. The main types of anemia in this group of patients are; anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, autoimmune hemolytic anemia, myelotoxic anemia while on immunosuppressive and cytostatic drugs, megaloblastic anemia with folic acid and cyanocobalamin deficiency. The most common type of anemia in this group of patients is anemia of chronic diseases. The pathogenesis of anemia of chronic diseases is associated with an increase in the synthesis of hepcidin under the influence of pro-inflammatory cytokines, as well as functional redistribution of iron in the body and impaired maturation of erythroid precursors. In addition, pro-inflammatory cytokines directly damage erythron cells, and also reduce the activity of erythropoietin and the expression of its specific receptors. HIF factors compensate for the anemic state by regulating the expression of the main receptors (TfR, FPN-1, DMT-1, Dcytd) involved in iron metabolism and initiating the mobilization of iron from macrophages and enterocytes to activate the expression of the erythropoietin gene. Therefore, the HIF factor system should be considered as a target of pharmacological action in the framework of a new and more effective anti-anemic therapy for patients with rheumatological diseases.

Keywords: rheumatology, chronic disease anemia, hepcidin, erythropoietin, hypoxia-inducible factors (HIF), prolyl hydroxylase inhibitors HIF (HIF-PHI)

■ ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике сложно встретить ревматологического пациента без какого-либо нарушения в системе крови. Анемия среди них является самым распространенным гематологическим нарушением. Так, например, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в 16,1–47% встречается сопутствующая анемия [1–3]. Chen et al. [1] в своем исследовании «случай – контроль» выявили распространенность анемии у пациентов с РА 47%, что значительно превышало показатели в контрольной группе (4,4%).

Развитие анемии значительно утяжеляет течение основного заболевания, ухудшает общее состояние пациента за счет хронической гипоксии, которая пагубно



влияет на жизнедеятельность клеток и поддержание их функциональной активности. Это приводит к снижению работоспособности, функциональных возможностей организма, уменьшению стрессоустойчивости, снижению когнитивных функций, в общем, к снижению качества жизни и увеличению летальности [5]. В то же время Nikolaisen et al. [2] в своем исследовании, включающем 111 пациентов с РА на ранних стадиях заболевания, пришли к выводу, что наличие анемии у таких пациентов не влияло на исход основного заболевания, включая смертность в течение 6 лет наблюдения.

■ ОСНОВНЫЕ ВИДЫ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (РЗ)

Исходя из различий патогенеза, у пациентов ревматологического профиля можно выделить следующие виды анемий:

1. Анемия хронического заболевания (АХЗ).
2. Железодефицитная анемия (ЖДА).
3. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА).
4. Миелосупрессия на фоне приема иммуносупрессивных и цитостатических препаратов.
5. Мегалобластная анемия с дефицитом фолиевой кислоты, цианокобаламина.

Анемия хронического заболевания. Является наиболее распространенным вариантом анемии у пациентов с РЗ. Встречается у 25–64% пациентов [4, 5]. Механизмы развития АХЗ в ревматологии не имеют значительных отличий в патогенезе от АХЗ при других заболеваниях. Все они обусловлены повышением провоспалительных цитокинов на фоне основного заболевания, уровня гепцидина и перераспределением железа в организме.

При системном воспалительном процессе синтезируется большое количество цитокинов, главным образом ИЛ-6, который играет ключевую роль во многих иммуновоспалительных заболеваниях. ИЛ-6 является мощным индуктором синтеза гормона гепцидина в гепатоцитах преимущественно через STAT3-путь [6]. Гепцидин – это белок, главный регулятор обмена железа в организме, информация о нем закодирована на гене Hmp1. Механизм его действия связан с депонированием железа в макрофагах, блокадой всасывания пищевого железа в двенадцатиперстной кишке посредством интернализации и разрушения лизосомами единственного известного клеточного экспортера железа – ферропортина-1 (FPN-1), который в высокой степени экспрессируется на базолатеральной поверхности энтероцитов двенадцатиперстной кишки и на клеточной мембране макрофагов. В результате инактивации FPN-1 железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, т. е. блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из клеточных депо, что ведет к снижению содержания железа в плазме крови [5, 7]. В результате происходит угнетение эритропоэза из-за сниженной доступности главного строительного материала гема – железа. Также уменьшение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке реализуется за счет действия ФНО-α через гепцидин-независимый механизм. ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α блокируют экспорт железа из клетки за счет ингибирования транскрипции ДНК FPN-1 [5, 7].

Цитокины, компоненты комплемента, свободные радикалы, образующиеся при воспалении, усиливают радикальное повреждение эритроцитов и их поглощение

макрофагами селезенки и печени, которая берет на себя доминирующую роль при чрезмерном повреждении эритроцитов. Макрофагальное железо, гем из разрушенных эритроцитов и цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α) индуцируют экспрессию ферритина, реализуя тем самым эффективное хранение железа. В лабораторной диагностике это проявляется гиперферритинемией и гипоферремией, характерными показателями АХЗ [5, 7].

Существует еще один механизм поглощения железа макрофагами, в котором задействованы лактоферрин и липокалин-2. Липокалин-2, являясь белком острой фазы воспаления, опосредует поглощение железа макрофагами, реализуя тем самым иммунную защиту в условиях инфекции [5, 7, 8]. Лактоферрин (ЛФ) – белок острой фазы воспаления, по структуре является железосвязывающим гликопротеидом из семейства трансферрина. Концентрация его в крови повышается опосредованно через ИЛ-1, который стимулирует синтез ЛФ в нейтрофилах, а также через ФНО- α [9]. ЛФ задействован в обмене железа и принимает непосредственное участие в развитии функционального железодефицита при АХЗ. В условиях повышенной концентрации ЛФ усиливается захват несвязанного железа плазмы крови апоЛФ (свободный лактоферрин) с аффинностью большей, чем у трансферрина. Железо в составе ЛФ поглощается клетками ретикулоэндотелиальной системы и хранится в виде ферритина [9]. ЛФ выступает ингибитором деградации HIF-1 α , который обеспечивает организованный ответ для восстановления нормоксического состояния организма при анемии [6]. Значение системы HIF в патогенезе анемии будет описано ниже. Российскими учеными на мышинных моделях острой гипоксии с гиперкапнией продемонстрировано дозозависимое антигипоксическое действие апоЛФ. Показано, что у мышей, получавших апоЛФ, происходит накопление HIF-1 α во многих тканях. Обнаружено достоверное повышение концентрации эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови мышей, получавших апоЛФ внутрибрюшинно [6].

Следующим механизмом развития АХЗ является угнетение эритропоэза за счет нарушения пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников [5, 8]. В условиях аутоиммунного воспаления увеличивается активность CD3+ Т-лимфоцитов, секретирующих ИФН- γ , а также моноцитов, секретирующих ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. ФНО- α , ИЛ-1 запускают апоптоз эритроидных бурстобразующих и колониобразующих единиц. ИФН- γ индуцирует экспрессию фактора транскрипции – регуляторного фактора интерферона-1 (IRF-1) в клетках-предшественниках эритроида [10]. При стимуляции ИФН- γ IRF-1 связывается с промотором гена SPI.1 и индуцирует экспрессию фактора транскрипции PU.1, что приводит к ингибированию эритропоэза. ИФН- γ отрицательно влияет на продолжительность жизни эритроцитов из-за его способности активировать макрофаги и, следовательно, гемофагоцитарную систему, которая удаляет эритроциты из кровообращения [10].

Третьим звеном патогенеза АХЗ является подавление биологической активности ЭПО. ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 подавляют синтез ЭПО, а также снижают экспрессию рецептора ЭПО, что отрицательно влияет на пролиферативную активность эритроидных клеток-предшественников. При низкой сигнальной активности между ЭПО и рецептором ЭПО снижается синтез эритроферона, который блокирует продукцию гепцидина в нормальных условиях. В результате снижения уровня эритроферона концентрация гепцидина увеличивается [5, 7].



Снижение доступного для эритробластов железа запускает механизм резистентности рецепторов ЭПО. В условиях ограничения эритроидного железа рецептор трансферрина 2 (TfR2) вызывает деградацию контрольного элемента рецептора Scribble, крупного мультидоменного регулятора доставки рецепторов и передачи сигналов. В результате снижается экспрессия рецептора ЭПО на поверхности клетки, а также чувствительность рецептора к сигналам пролиферации и дифференцировки, сохраняя способность к выживанию эритроидных предшественников [11].

У пациентов с СКВ описаны другие механизмы подавления эффектов ЭПО. В результате инфильтрации перитубулярной области почек макрофагами и Т-клетками происходит подавление биологической активности ЭПО. Также при СКВ выявляют антитела к ЭПО, высокий титр которых ассоциируется с уменьшением биологической активности ЭПО и развитием анемии [5].

Железодефицитная анемия. Является второй по частоте причиной снижения гемоглобина у пациентов с РЗ. Встречается у 18–50% пациентов с РЗ [12, 13]. ЖДА в ревматологии не имеет характерных особенностей, является симптомом, который обусловлен сопутствующей патологией: гинекологические заболевания, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, полипы ЖКТ, опухолевые заболевания ЖКТ, урогенитальная патология и другие состояния, связанные с кровопотерей или нарушением всасывания нутриентов, в том числе железа.

Развитие как АХЗ, так и ЖДА патогенетически обусловлено нарушениями в обмене железа, что вызывает сложность в дифференциальной диагностике. Наибольшие трудности встречаются при сочетанном абсолютном и функциональном дефиците железа – АХЗ/ЖДА. Так как на сегодняшний день не существует четкого алгоритма, определяющего тактику дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и АХЗ/ЖДА, большого внимания заслуживает исследование уровня гепцидина, который достоверно снижается при ЖДА, что обусловлено повышенной потребностью организма в железе для нужд эритропоэза, и повышается при АХЗ. Совместно с определением уровня рутинных показателей обмена железа гепцидин может оказаться ценным лабораторным маркером дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и АХЗ/ЖДА [5]. Семашко А.С. и соавт. на базе НИИР им. В.А. Насоновой в своем проспективном исследовании, включающем 78 пациентов, доказали, что уровень гепцидина является информативным показателем для дифференциальной диагностики характера анемии при активном воспалении [14].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА). В результате чрезмерной активации иммунной системы и сбоя иммунологической толерантности у пациентов с РЗ В-клетками синтезируются аутоантитела к форменным элементам крови, в том числе к эритроцитам, с развитием аутоиммунной гемолитической анемии. Наиболее часто это наблюдается у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) – в 6–28% случаев [15]. Гематологические изменения настолько патогномоничны для СКВ, что входят в диагностические критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов.

Миелосупрессия на фоне приема иммуносупрессивных и цитостатических препаратов. На фоне проведения иммуносупрессивной или цитостатической терапии возможно развитие миелотоксической анемии. Так, в частности, при приеме основного компонента базисной противовоспалительной терапии – метотрексата

возможно развитие миелосупрессии с цитопенией по любому росту гемопоэза [16]. Миелотоксичность является потенциальным побочным эффектом лечения метотрексатом, при этом анемия, тромбоцитопения и лейкопения наблюдаются у 3–10% пациентов [17].

Мегалобластная анемия с дефицитом фолиевой кислоты, цианкобаламина. Дефицит фолиевой кислоты и цианкобаламина с развитием мегалобластной анемии чаще всего встречается у пациентов с сопутствующей патологией ЖКТ и синдромом мальабсорбции, с резекцией желудка или кишечника в анамнезе [18]. Также развитие мегалобластной анемии на фоне дефицита фолиевой кислоты возможно у пациентов, принимающих метотрексат. Метотрексат нарушает процесс метилирования дезоксиуридинмонофосфата, вследствие чего последний фосфорилируется и превращается в дезоксиуридинтрифосфат, который накапливается в клетке и встраивается в ДНК. В результате появляется дефектная ДНК, в которой тимидин частично замещен уридином, что и приводит к мегалобластному типу кроветворения [5, 7].

■ СИСТЕМА ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ (HIF)

HIF – это система факторов транскрипции, являющаяся ключевым регулятором геномного ответа на гипоксию, которая регулируется насыщением кислорода крови [19]. Гетеродимерные факторы транскрипции HIF состоят из чувствительной к кислороду α -субъединицы и стабильной, конститутивно экспрессируемой β -субъединицы, которые образуют функциональный HIF. Млекопитающие содержат HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Субъединицы HIF- α гидроксилируются железозависимыми пролилгидроксилазами (PHD) и затем деградируют через убиквитин-протеасомный путь через взаимодействие с опухолевым супрессорным белком von-Hippel-Lindau (VHL) при нормальном клеточном напряжении кислорода. PHD являются 2-оксоглутарат-зависимыми диоксигеназами, которые требуют связывания железа на активном сайте и кислорода в качестве кофермента для активности [18, 20, 21]. Снижение доступности клеточного кислорода или железа ингибирует PHD-зависимое пролин-гидроксилирование субъединиц HIF- α , что приводит к их стабилизации [20, 22].

В частности, регуляция синтеза HIF-2 α осуществляется системой IRP/IRE. В условиях понижения концентрации внутриклеточного железа железорегулирующие белки 1/2 (IRP1/2) связываются с железорегуляторным элементом (IRE) – мотивом мРНК HIF-2 α , находящейся на нетранслируемой области 5'-UTR, тем самым ингибируя трансляцию мРНК [18]. При повышении внутриклеточного железа происходит формирование железосерного кластера (4Fe-4S) в кармане связывания IRE у IRP1, что ингибирует его взаимодействие с IRE, тем самым прекращается функционирование IRP1 как посттранскрипционного регуляторного белка [18]. В экспериментальных условиях на мышиных моделях было продемонстрировано, что делеция IRP1 усиливает экспрессию белка HIF2 α в почках мышей IRP1 $-/-$, что приводило к увеличению экспрессии ЭПО и, как следствие, полицитемии [23]. В другом исследовании было доказано, что трансляция HIF-2 α поддерживается в условиях клеточной гипоксии посредством ингибирования зависимой от IRP-1 репрессии [24].

После стабилизации субъединица HIF- α накапливается и транслируется в ядро, связывается с HIF- β , привлекает транскрипционные кофакторы, такие как p300/CBP, связывается с элементами гипоксического ответа (HRE) регуляторных последовательностей целевых генов и обеспечивает их транскрипцию [18, 20]. Истощение



одной HIF α -субъединицы вызывает компенсаторное увеличение другой, например в некоторых исследованиях сообщалось, что нокдаун HIF-1 α увеличивает экспрессию HIF-2 α через механизм взаимной регуляции и это переключение с HIF-1 α - на HIF-2 α -зависимые пути обеспечивает надежную работу механизмов антигипоксического ответа [27].

HIF-1 α экспрессируется повсеместно и транскрипционно регулирует большое количество генов, включая гены, кодирующие трансферрин (Tf), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), транспортеры глюкозы, ферменты гликолитического пути, инсулиноподобный фактор роста-2, эндотелин-1 и индуцибельную синтазу оксида азота [18]. Эти HIF-1-зависимые гены контролируют использование клеточной глюкозы и уменьшают потребление кислорода, чтобы уменьшить метаболическую зависимость от кислорода, сохраняя при этом соответствующие концентрации АТФ [20].

HIF-2 α экспрессируется на определенных типах клеток, включая почечные интерстициальные фибробластоподобные клетки, эндотелиальные клетки и глию, а также на энтероцитах [26]. Играет важную роль в поглощении железа энтероцитами и является основным регулятором выработки ЭПО [18].

HIF-3 – самый новый представитель семейства HIF. Несколько исследований показывают, что HIF-3 α имеет множество вариантов с различными промоторами, сайтами инициации транскрипции и альтернативным сплайсингом. Некоторые варианты HIF-3 α являются доминантно-негативными регуляторами HIF-1/2 α , в то время как другие ингибируют действие HIF-1/2 α , конкурируя за общие β -субъединицы [18].

HIF-2 α является ключевым регулятором экспрессии гена ЭПО. Michaela Gruber et al. [28] в своем исследовании выяснили, что острая делеция HIF-2 α приводила к снижению количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Также было установлено, что потенциал предшественников костного мозга образовывать эритроидные колонии *in vitro* снижается. Удаление HIF-1 α не повлияло на синтез ЭПО, что позволило определить, что HIF-2 α , а не HIF-1 α является критическим комплексом HIF, регулирующим экспрессию эритропоэтина *in vivo* как в физиологических, так и в стрессовых условиях.

HIF-2 α является ключевым транскрипционным фактором, который способствует всасыванию железа в кишечнике, регулируя экспрессию FPN-1, транспортера двухвалентных металлов-1 (DMT-1), отвечающего за транспорт железа внутрь клеток, и дуоденального цитохрома b (Dcytb) – железоредуктазы, которая восстанавливает железо до Fe²⁺, после чего железо может транспортироваться посредством DMT-1 в энтероцит. Транскрипция контролируется путем связывания с HRE промоторов данных генов [18, 26].

Mastrogiannaki et al. [22] в исследовании на мышинных моделях доказали регулируемую роль HIF-2 α в экспрессии основных белков, участвующих во всасывании железа в энтероцитах – Dcytb, DMT-1+IRE и FPN-1. При блокаде HIF-2 α значительно снижалась экспрессия мРНК DMT-1+IRE (80%) и мРНК Dcytb (85%), а также экспрессия FPN-1 (50%). В то же время потеря HIF-1 α не привела к снижению экспрессии генов, связанных с метаболизмом железа. Эти данные подтверждают исследование Shah et al. [20], где было установлено, что HIF-2 α регулирует экспрессию DMT-1 и FPN-1 в кишечнике.

Одним из главных механизмов защиты организма от гипоксии является HIF-опосредованное подавление синтеза гепцидина, что приводит к увеличению экспрессии FPN-1 и повышению экспорта железа в кровоток. Liu Q. et al. [25] доказали,

что условная инактивация VHL приводит к HIF-зависимому подавлению гепцидина, но только в условиях активного эритропоэза, стимулированного ЭПО. В другом исследовании доказали, что HIF-1 связывается с промотором гепцидина *in vitro* и снижает его транскрипцию. При этом их результаты говорят о том, что элиминация одного HIF-1 объясняла лишь небольшую часть снижения гепцидина, что указывает на важную роль HIF-2 в этом процессе [29].

В отдельных исследованиях изучена роль HIF-1 α в нервной ткани. Доказано, что preconditionирование гипоксией увеличивало синтез HIF-1 α в нейронах и астроцитах, что усиливало экспрессию TfR, DMT1 и FPN1, в результате чего повышалось поступление трансферрин-связанного железа (Tf-Fe) и нетрансферрин-связанного железа (NTBI) в эти клетки. Полученные данные позволяют предположить, что HIF-1 α опосредованно через механизмы накопления железа в нейронах и астроцитах обеспечивает нейропротекцию и повышение устойчивости к гипоксии клеток мозга [30, 31].

Важная роль HIF-1 α заключается в транскрипционной регуляции синтеза TfR через систему HIF-1/HRE. Bianchi et al. [32] установили, что HIF-1 участвует в транскрипционной активации TfR в ответ на дефицит железа. Скорость транскрипции гена TfR в изолированных ядрах повышалась при обработке клеток гепатомы человека Hep3B хелатором железа десферриоксиамином вследствие блокады PND и накопления HIF-1 α .

В некоторых исследованиях сообщалось, что HIF-1 опосредует транскрипционную активацию гена гемоксигеназы-1 в ответ на гипоксию. Под действием гемоксигеназы-1 происходит восстановление железа из гема, фагоцитируемого макрофагами, для последующей транспортировки железа в составе трансферрина в кровотока для нужд эритропоэза [29].

■ РОЛЬ ФАКТОРОВ HIF В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Факторы системы HIF играют важную роль в патогенезе АХЗ. В результате гипоксии тканей, обусловленной низкой концентрацией гемоглобина, и низкого уровня железа плазмы крови, обусловленного секвестрацией железа в макрофагах, происходит блокада PND и накопление активных факторов HIF-1 и HIF-2, что обеспечивает организованный ответ для восстановления нормоксического состояния.

Факторы HIF можно рассматривать как точку приложения терапевтического воздействия в борьбе с анемией. Общеизвестный факт, что успех коррекции уровня гемоглобина при АХЗ напрямую зависит от успеха в лечении основного заболевания. К сожалению, далеко не всегда удается в короткие сроки подобрать оптимальную базисную противовоспалительную терапию и надежно контролировать активность основного заболевания. Сопутствующая анемия при этом является фактором, усугубляющим общее состояние пациента. На сегодняшний день основным препаратом, направленным на коррекцию анемии у данной группы пациентов, является рекомбинантный ЭПО, который имеет ряд побочных явлений и противопоказаний к применению. Поэтому для коррекции анемии у пациентов, у которых взять под контроль основное заболевание в короткие сроки не представляется возможным, а препараты ЭПО не могут быть использованы или являются неэффективными, необходим поиск новых терапевтических опций для коррекции анемии.



На сегодняшний день разработана группа лекарственных средств – ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (HIF-PHI). В России официально зарегистрирован 1 препарат из данной группы – роксадустат. Его применение ограничено лечением анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) до диализа и на диализе [33]. HIF-PHI стимулируют эритропоэз в первую очередь за счет увеличения эндогенной продукции эритропоэтина и модуляции метаболизма железа [33]. В нескольких системных метаанализах проведено исследование эффективности коррекции анемии, а также функционального дефицита железа при использовании препаратов HIF-PHI и эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, и у пациентов с диализной ХБП [34, 35]. У пациентов с недиализной ХБП показано достоверное снижение уровня ферритина, гепцидина, повышение уровня трансферрина, общей железосвязывающей способности (ОЖСС), а также эффективная коррекция анемии при использовании HIF-PHI по сравнению с ЭСА [34].

Становится интересной возможность применения HIF-PHI в качестве антианемической терапии у соответствующей группы пациентов с ревматологической патологией. Однако, рассуждая о целесообразности терапии HIF-PHI, нельзя однозначно предполагать положительный результат лечения у данной группы пациентов. На сегодняшний день известно, что HIF-1 α сверхэкспрессируется при некоторых воспалительных аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ, РА [36, 37], а также при системной склеродермии (ССД) [38], что определяет иммунопатологическую роль HIF-1 α в патогенезе данных заболеваний.

Гипоксическое микроокружение синовиальной оболочки пациентов с РА обуславливает повышенную экспрессию HIF-1 α местно [39]. HIF-1 в синовиальной оболочке активирует ключевые гликолитические ферменты, переводящие клетки с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз как адаптацию к гипоксической среде. Это обеспечивает энергию для различных воспалительных клеток, тем самым иницируя и поддерживая воспалительную реакцию РА. Сверхэкспрессия NF- κ B под действием HIF-1 в синовиальной ткани РА стимулирует экспрессию генов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF, матриксной металлопротеиназы-1, способствуя синовиальному воспалению и провоцируя ангиогенез и разрушение хряща [39].

Некоторые исследования по изучению влияния агентов, блокирующих пути передачи сигналов HIF, демонстрируют положительные результаты в терапии РА. Wu D. et al. [40] исследовали противоартритную активность и потенциальный механизм действия натрия Даншенсу (SDSS), который ингибирует секрецию ИЛ-1 β путем подавления пути HIF-1 α /STAT3/NLRP3 в макрофагах, на мышах с коллаген-индуцированным артритом (CIA). Было доказано, что прием SDSS достоверно снижал клинические проявления активности артрита, разрушение костей и уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови. Кроме того, не было различий между лечением SDSS и метотрексатом по вышеуказанным показателям. Эти результаты показывают, что SDSS проявляет противоартритную активность у мышей с CIA и предотвращает секрецию провоспалительных цитокинов в макрофагах путем подавления пути HIF-1 α /STAT3/NLRP3.

В поисках оптимальной противоанемической терапии у пациентов с РЗ необходимо учитывать, что повышение уровня факторов HIF может провоцировать локальное воспаление, усиливать деструкцию хряща, увеличивать активность основного заболевания. В таких условиях перед нами возникают следующие вопросы. При использовании в качестве базисной противовоспалительной терапии РА ингибиторов

HIF-1 α будет ли наблюдаться угнетение защитных компенсаторных механизмов, направленных на коррекцию анемии? Или же, напротив, при использовании ингибиторов HIF-1 α в лечении РА возможно повышение гемоглобина за счет снижения уровня ИЛ-6, основного иммунопатологического звена развития АХЗ. В лечении каких ревматологических заболеваний целесообразно и эффективно применение HIF-PHI, сопряжено ли это с риском прогрессирования основного заболевания?

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такое осложнение, как анемия, широко распространено у пациентов с РЗ. Наибольший процент анемий у данной группы пациентов приходится на АХЗ, помимо этого встречаются железодефицитная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, миелотоксическая анемия на фоне приема иммуносупрессивных и цитостатических препаратов, мегалобластная анемия с дефицитом фолиевой кислоты, цианокобаламина. Основным пусковым механизмом развития АХЗ в условиях гиперпродукции провоспалительных цитокинов является гормон гепцидин, который обуславливает перераспределение железа, депонирование его в клетках ретикулоэндотелиальной системы, что ограничивает поступление железа в клетки нуждающихся эритроидных предшественников. Гепцидин реализует свои эффекты посредством разрушения FPN-1, единственного экспортера железа из клеток. Помимо этого, нарушается работа DMT-1, что обусловлено повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, которые также инициируют повышенный синтез ферритина для реализации эффективного хранения железа в клеточном депо. Вклад в секвестрацию железа вносят белки острой фазы – липокалин-2 и лактоферрин. Еще одной причиной развития анемии является угнетение эритропоэза за счет нарушения пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников, а также снижение активности ЭПО и экспрессии его специфических рецепторов, что обусловлено влиянием провоспалительных цитокинов.

В патогенезе АХЗ важную роль играет система HIF, являющаяся основным регулятором клеточного ответа на гипоксию. Факторы HIF через регуляцию экспрессии основных рецепторов, участвующих в метаболизме железа, в противовес формирующейся секвестрации железа инициируют мобилизацию железа из макрофагов и эритроцитов. Большое значение имеет активация экспрессии гена ЭПО, выработка которого и функциональная активность подавляются провоспалительными цитокинами при АХЗ. Таким образом, повышенная активность HIF за счет одновременной регуляции экспрессии гепцидина, трансферрина, TfR, FPN-1, DMT-1, Dcytd и ЭПО обеспечивает организованный ответ для восстановления нормоксического состояния, поэтому факторы HIF можно рассматривать как мишень фармакологического воздействия в рамках новой, более эффективной противоанемической терапии у пациентов с РЗ в современных условиях.

В рамках выбранной темы на сегодняшний день остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения:

- точный диагностический алгоритм, позволяющий дифференцировать АХЗ (функциональный дефицит железа), ЖДА (истинный дефицит железа) и АХЗ+ЖДА;
- вклад железодефицитного состояния и дефицита витаминов В9, В12 в развитие анемии у пациентов с РЗ;
- роль системы гипоксия-индуцированных факторов в патогенезе АХЗ;



- поиск новых потенциальных мишеней для проведения противоанемической терапии у пациентов с РЗ, в том числе возможность применения HIF-PHI;
- дополнительное изучение действия агентов, блокирующих пути передачи сигналов HIF, с целью уточнения фармакологического эффекта препаратов данной группы на уровень гемоглобина.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen Y, Xu S, Xu Y, et al. Inflammatory anemia may be an indicator for predicting disease activity and structural damage in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1737–1745. doi: 10.1007/s10067-019-04873-y
2. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent J. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol*. 2008;35(3):380–6.
3. Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):691–696. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-20270
4. Wilson A, Yu P, Goodnough L, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(7)Suppl.1:50–57. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.012
5. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. *Anemia of chronic diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020.152 p. (in Russian)
6. Novikov V.E., Levchenkova O.S. Hypoxia-induced factor (HIF-1 α) as a target of pharmacological action. *Reviews in clinical pharmacology and drug therapy*. 2013;11(2):8–16. (in Russian)
7. Weiss G, Ganz G, Goodnough L, et al. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
8. An H, Yoo J, Jeong J, et al. Lipocalin-2 promotes acute lung inflammation and oxidative stress by enhancing macrophage iron accumulation. *Int J Biol Sci*. 2023;19(4):1163–1177. doi: 10.7150/ijbs.79915
9. Kochneva E.V. Anaemias of chronic disease. Part 1. Normal iron homeostasis. Specificities of iron metabolism in anaemias of chronic disease. *Problems of nutrition*. 2019;9(3):28–37.
10. Libregts S.F., Gutiérrez L, Bruin A.M., et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*. 2011;118(9):2578–2588. doi: 10.1182/blood-2010-10-315218
11. Khalil S, Delehanty L, Grado S, et al. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *J Exp Med*. 2018;215(2):661–679. doi: 10.1084/jem.20170396
12. Günther F, Straub R, Hartung W, et al. Usefulness of Soluble Transferrin Receptor in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in Rheumatoid Arthritis Patients in Clinical Practice. *Int J Rheumatol*. 2022;2022:7067262. doi: 10.1155/2022/7067262
13. Stuklov N.I., Kovalchuk M.S., Gurkina A.A., Kisly N.D. Epidemiology of iron deficiency in Russia: serum ferritin values depending on sex and age. *Clinical Medicine*. 2023;101(6):308–314. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314
14. Semashko A.S., Galushko E.A., Lila A.M. Diagnosis of anemic syndrome in patients with active rheumatoid arthritis. *Therapy*. 2024;10(1):8–15. doi: 10.18565/therapy.2024.1.8-15. (in Russian)
15. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008;17(8):739–743. doi: 10.1177/0961203308090990
16. Vanni K, Lyu H, Solomon D, et al. Cytopenias among patients with rheumatic diseases using methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):709–717. doi: 10.1093/rheumatology/kez343
17. Mazhar F, Krantz A, Schalin L. Occurrence of adverse events associated with the initiation of methotrexate and biologics for the treatment of psoriasis in routine clinical practice. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2215354. doi: 10.1080/09546634.2023.2215354
18. Bessmeltsev S.S., Sidorkevich S.V. *Federal Guide to Hematology*. Moscow: Special publishing house of medical books; 2024. 572 p. (in Russian)
19. Man-Man X.U., Wang J, Xie J. Regulation of iron metabolism by hypoxia-inducible factors. *Acta Physiologica Sinica*. 2017; 69(5):598–610. doi: 10.13294/j.aps.2017.0054
20. Shah Y.M., Matsubara T, Ito S, et al. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab*. 2009;9(2):152–64. doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.012
21. Taylor C, Scholz C. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(9):573–587. doi: 10.1038/s41581-022-00587-8
22. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1159–1166. doi: 10.1172/JCI38499
23. Ghosh M, Zhang D, Jeong S. Deletion of Iron Regulatory Protein 1 Causes Polycythemia and Pulmonary Hypertension in Mice through Translational De-repression of HIF2 α . *Cell Metab*. 2013;17(2):271–281. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.016
24. Zimmer M, Ebert B, Neil C. Small molecule inhibitors of HIF-2 α translation link its 5'-UTR Iron-Responsive Element (IRE) to oxygen sensing. *Mol Cell*. 2008;32(6):838–848. doi: 10.1016/j.molcel.2008.12.004
25. Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase V.H., et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4635–4644. doi: 10.1172/JCI63924
26. Ramakrishnan S.K., Shah Y.M. Role of intestinal HIF-2 α in health and disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:301–25. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105202
27. Yu T, Tang B, Sun X. Development of inhibitors targeting hypoxia-inducible factor 1 and 2 for cancer therapy. *Yonsei Med J*. 2017; 58(3):489–496. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.489
28. Gruber M, Cheng-Jun H, Johnson R. Acute postnatal ablation of Hif-2 α results in anemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(7):2301–2306. doi: 10.1073/pnas.0608382104
29. Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson R.S. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell*. 2008; 7(1):28–32. doi: 10.4161/cc.7.1.5145
30. Yang L, Fan M, Du F, et al. Hypoxic preconditioning increases iron transport rate in astrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(4): 500–508. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.12.004

31. Du F, Zhu L., Qian Z.M., et al. Hyperthermic preconditioning protects astrocytes from ischemia/reperfusion injury by up-regulation of HIF-1 alpha expression and binding activity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(11):1048–1053. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.013
32. Bianchi L., Tacchini L., Cairo G. HIF-1-mediated activation of transferrin receptor gene transcription by iron chelation. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(21):4223–4227. doi: 10.1093/nar/27.21.4223
33. Shutov E.V., Gorelova E.N., Sorokoletov S.M. Prolyl hydroxylase inhibitors of the hypoxia-induced factor in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology*. 2022;18(3):22–28. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-3-22-28
34. Chen J., Shou X., Xu Y. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(6):2237–2274. doi: 10.18632/aging.204611
35. Yang J., Xing J., Zhu X. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in non-dialysis-dependent anemic patients with CKD: A network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1131516. doi: 10.3389/fendo.2023.1131516
36. Tang Y., Wang C., Wang Y., et al. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1α in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2023;13:1073971. doi: 10.3389/fimmu.2022.1073971
37. Garchow B., Acosta I., Kiriakidou., et al. HIF-1α and miR-210 differential and lineage-specific expression in systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol*. 2021;133:128–134. doi: 10.1016/j.molimm.2021.02.019
38. Ottria A., Zimmermann M., Paardekooper L., et al. Hypoxia and TLR9 activation drive CXCL4 production in systemic sclerosis plasmacytoid dendritic cells via mtROS and HIF-2α. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2682–2693. doi: 10.1093/rheumatology/keab532
39. Li H., Wu Y., Teng Y. The pathogenesis and regulatory role of HIF-1 in rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2023;48(4):338–345. doi: 10.5114/cej.2023.134217
40. Wu D., Xu J., Jiao W., et al. Suppression of Macrophage Activation by Sodium Danshensu via HIF-1α/STAT3/NLRP3 Pathway Ameliorated Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Molecules*. 2023;28(4):1551. doi: 10.3390/molecules28041551