

Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием

В.Т. Сахин¹, Е.В. Крюков², С.П. Казаков^{3,4}, А.В. Сотников², А.В. Гордиенко²,
М.А. Заварцев³, О.А. Рукавицын³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России; Россия, 143420 Московская область, Красногорск, п. Новый, 1;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная пл., 3;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Валерий Тимофеевич Сахин SahinVT@yandex.ru

Цель исследования — сравнить секрецию интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) у больных раком с анемией хронических заболеваний (АХЗ), железодефицитной анемией (ЖДА) и сочетанием этих 2 типов анемий. Оценить влияние исследуемых цитокинов на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями отдельно при каждом исследуемом типе анемии.

Материалы и методы. Обследованы 106 пациентов со II–IV стадиями солидных злокачественных новообразований: 84 — с анемией (55 мужчин, 29 женщин; $67,1 \pm 9,9$ года), 22 — без анемии (17 мужчин, 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года). В соответствии с критериями Van Santen и Worwood, путем определения коэффициента насыщения трансферрина, концентраций ферритина, С-реактивного белка больные распределены на 4 группы: 1-я группа — 31 пациент (20 мужчин, 11 женщин) с АХЗ; 2-я группа — 28 пациентов (18 мужчин, 10 женщин) с АХЗ и ЖДА; 3-я группа — 25 пациентов (17 мужчин, 8 женщин) с ЖДА; контрольная группа — 22 пациента без анемии. У всех пациентов определяли число эритроцитов, концентрации гемоглобина, ферритина, С-реактивного белка, коэффициент насыщения трансферрина, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10. У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое и межквартильный интервал (IQR). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для оценки взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты. В группе АХЗ максимальная концентрация ИЛ-6 составила 73,3 (IQR 6,2–51), ФНО- α — 24,4 (IQR 15,3–60,7) и ИЛ-10 — 8,7 (IQR 4,7–12,1), в группе АХЗ/ЖДА ИЛ-6 — 9,3 (IQR 4,4–13,2), ФНО- α — 7,2 (IQR 4,5–9,6) и ИЛ-10 — 6,7 (IQR 4,1–11,4), в группе ЖДА ИЛ-6 — 3,4 (IQR 1,4–5,9), ФНО- α — 4,6 (IQR 3,7–6) и ИЛ-10 — 2,5 (IQR 0–5) ($p < 0,05$). В группе пациентов с АХЗ установлено отрицательное влияние ИЛ-6 на эритроциты ($r = -0,74$) и гемоглобин ($r = -0,88$), ФНО- α на эритроциты ($r = -0,66$) и гемоглобин ($r = -0,77$), ИЛ-10 на эритроциты ($r = -0,36$) и гемоглобин ($r = -0,63$). В группе ЖДА коэффициенты корреляции между цитокинами, эритроцитами и гемоглобином низкие или отсутствуют.

Заключение. У больных раком могут встречаться АХЗ, ЖДА, а также их сочетание. Повышенная секреция цитокинов у пациентов группы АХЗ имеет важное значение за счет доказанного сильного отрицательного влияния цитокинов на эритропоэз. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза АХЗ в целях улучшения лечения.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, интерлейкин 6, интерлейкин 10, фактор некроза опухоли α , злокачественное новообразование

Для цитирования: Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П. и др. Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием. Онкогематология 2023;18(2):45–52. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-45-52

Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², S.P. Kazakov^{3,4}, A.V. Sotnikov², A.V. Gordienko², M.A. Zavartsev³, O.A. Rukavitsyn³

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy, Ministry of Defense of Russia; 1 Novy, Krasnogorsk, Moscow region 143420, Russia;

²S.M. Kirov Russian Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105229, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Valery Timofeevich Sakhin SahinVT@yandex.ru

Aim. To compare the secretion of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in cancer patients with anemia of chronic disease (ACD), iron deficiency anemia (IDA) and a combination of these two anemia types. To assess the effect of the studied cytokines on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms separately for each type of anemia studied.

Materials and methods. 106 patients with stage II–IV of solid malignant neoplasms were examined: 84 with anemia (55 men, 29 women, 67.1 ± 9.9 years), 22 without anemia (17 men, 5 women, mean age 60.2 ± 14.9 years). In accordance with Van Santen and Worwood criteria, by determining the transferrin saturation coefficient, ferritin concentrations, C-reactive protein, patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with ACD, 31 (20/11 patients), 2 group – ACD/IDA, 28 (18/10 patients), group 3 – IDA, 25 (17/8 patients), group 4 (control) – 22 patients without anemia. In all patients, the number of erythrocytes, the concentration of hemoglobin, ferritin, C-reactive protein, transferrin saturation coefficient, IL-6, TNF-α, IL-10 were determined. For quantitative indicators, the arithmetic mean and interquartile range (IQR) were calculated. Significance of differences between several unrelated groups was determined using the Kruskal–Wallis test. To assess the relationship between variables, the Spearman correlation coefficient (r) was calculated.

Results. In the ACD group, the maximum IL-6 concentration was 73.3 (IQR 6.2–51), TNF-α – 24.4 (IQR 15.3–60.7) and IL-10 – 8.7 (IQR 4.7–12.1) compared with the ACD/IDA group (IL-6 – 9.3 [IQR 4.4–13.2], TNF-α – 7.2 [IQR 4.5–9.6] and IL-10 – 6.7 [IQR 4.1–11.4]), and the IDA group (IL-6 – 3.4 [IQR 1.4–5.9], TNF-α – 4.6 [IQR 3.7–6] and IL-10 – 2.5 [IQR 0–5]) ($p < 0.05$). In the ACD group, the highest correlation coefficients were found between IL-6 and erythrocytes ($r = -0.74$) and hemoglobin ($r = -0.88$), between TNF-α and erythrocytes ($r = -0.66$) and hemoglobin ($r = -0.77$), between IL-10 and erythrocytes ($r = -0.36$) and hemoglobin ($r = -0.63$). In the IDA group, the correlation coefficients between cytokines, erythrocytes, and hemoglobin are low or absent.

Conclusion. In cancer patients, ACD, IDA, as well as their combination can occur. Increased cytokine secretion in ACD group patients is important due to the proven strong negative effect of cytokines on erythropoiesis. Further study of ACD pathogenesis is needed in order to improve treatment.

Keywords: anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, malignant neoplasm

For citation: Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P. et al. Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):45–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-45-52

Введение

Развитие анемии различного генеза, в том числе анемии хронического заболевания (АХЗ), считается одним из самых частых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями [1, 2]. Еще на этапе первичного обращения к врачу диагноз анемии устанавливают более чем у 30 % больных [1]. Чаще всего у пациентов со злокачественными новообразованиями диагностируют анемию легкой степени, однако возможно развитие анемии средней степени тяжести (около 9 % случаев) и даже тяжелой анемии (около 1 %) [3, 4]. Развитие анемии у этой категории больных не только способствует снижению их работо-

способности и когнитивных функций [5], но и оказывает четко доказанное отрицательное влияние как на эффективность проводимой специфической противоопухолевой терапии [5], так и на общий прогноз заболевания [6].

У данной категории пациентов возможно развитие как анемии из-за недостаточного поступления или нарушения всасывания жизненно необходимых нутриентов (железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты), так и АХЗ [7]. У одного пациента возможно сочетание АХЗ с классической железодефицитной анемией (ЖДА) [7]. Патогенез АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями достаточно сложен и включает такие

компоненты, как уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, нарушение обмена железа преимущественно из-за влияния оси гепцидин–ферропортин с развитием функционального дефицита железа, уменьшение синтеза эритропоэтина, а также снижение чувствительности его тканевых рецепторов, активация синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3, 6, 7].

Также имеются данные о влиянии цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), как на эритропоэз, так и на обмен железа у пациентов с АХЗ при различной патологии, в том числе при злокачественных новообразованиях [1, 5, 7], однако число исследований ограничено. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизма действия цитокинов и выраженности их влияния на эритропоэз. В целях оптимизации лечения также актуальным остается изучение секреции цитокинов у больных раком с различными типами анемий, особенно ЖДА и АХЗ.

Цель исследования — сравнить секрецию ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α у больных со злокачественными новообразованиями с АХЗ, ЖДА и сочетанием этих 2 типов анемий. Оценить влияние исследуемых цитокинов на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями отдельно при каждом исследуемом типе анемий.

Материалы и методы

Обследованы 106 пациентов со II–IV стадиями солидных злокачественных новообразований, находившихся на лечении в 1586 Военном клиническом госпитале и Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко с 2017 по 2021 г. В исследуемые группы включены 84 пациента с анемией (55 мужчин, 29 женщин; $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную группу — 22 пациента без анемии (17 мужчин, 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года).

Распределение пациентов по нозологиям было следующим: рак желудка — 21, рак пищевода — 3, рак двенадцатиперстной кишки — 5, меланома — 3, рак толстой кишки — 20, рак прямой кишки — 17, рак молочной железы — 13, рак яичников — 5, без выявленного источника — 3, рак легкого — 11, рак поджелудочной железы — 6.

Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения: у мужчин число эритроцитов $<4,0$ млн/мкл, концентрация гемоглобина <130 г/л, у женщин число эритроцитов $<3,8$ млн/мкл, концентрация гемоглобина <120 г/л [8].

Пациенты с анемией разделены на 3 группы в зависимости от ведущего патогенетического фактора: 1-я группа — 31 пациент (20 мужчин, 11 женщин) с АХЗ; 2-я группа — 28 пациентов (18 мужчин, 10 женщин) с АХЗ и ЖДА; 3-я группа — 25 пациентов (17 мужчин, 8 женщин) с ЖДА. В контрольную группу включены 22 пациента (17 мужчин, 5 женщин) без анемий.

Разделение на группы больных с анемией проводили с использованием критериев, предложенных Van Santen и Worwood [9, 10]:

- диагноз АХЗ устанавливали при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТ) >16 %, концентрации ферритина ≥ 100 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) ≥ 10 мг/л;
- диагноз ЖДА устанавливали при КНТ <16 %, концентрации ферритина <30 нг/мл, СРБ <10 мг/л;
- диагноз АХЗ/ЖДА устанавливали при КНТ <16 %, концентрации ферритина <100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л.

Характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и полу, имели различные солидные злокачественные новообразования.

У всех пациентов в периферической крови определяли число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референтные значения (р.зн.) для среднего объема эритроцита составляли 80–100 фл, для среднего содержания гемоглобина в эритроците — 27–31 пг, для средней концентрации гемоглобина в эритроците — 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для гематокрита для мужчин — 44–48 %, для женщин — 36–42 %.

Определение уровня сывороточного железа (далее — железо) (р.зн. 8–32 мкмоль/л), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС, р.зн. 44–76 мкмоль/л), концентраций ферритина (р.зн. 20–250 мкг/л), высокочувствительного СРБ (р.зн. 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU480 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией производителя. КНТ железом (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: уровень железа, деленный на ОЖСС (р.зн. 20–50 %).

Исследование концентраций ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 выполняли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Все измерения проводили согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (М) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между 2 переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (г). Статистически значимым отличием г от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

Характеристика Characteristic	Все паци- енты (n = 106) All patients (n = 106)	Пациенты с анемией (n = 84) Patients with anemia (n = 84)	Пациенты без анемии (n = 22) Patients without anemia (n = 22)
Пол, n: Gender, n:			
мужской male	72	55	17
женский female	34	29	5
Средний возраст, лет Median age, years	63,65 ± 12,4	67,1 ± 9,9	60,2 ± 14,9
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):			
желудок stomach	21 (19,8)	16 (19)	5 (22,8)
пищевод esophagus	2 (1,9)	2 (2,4)	—
двенадцатиперстная кишка duodenum	5 (4,7)	4 (4,8)	1 (4,5)
меланома melanoma	3 (2,8)	2 (2,4)	1 (4,5)
толстая кишка colon	20 (18,8)	15 (17,8)	5 (22,8)
прямая кишка rectum	17 (16)	16 (19)	1 (4,5)
молочная железа breast	13 (12,2)	9 (10,7)	4 (18,2)
яичники ovaries	5 (4,7)	5 (6)	—
без первичного выявленного источника no primary identified source	3 (2,8)	2 (2,4)	1 (4,5)
легкие lungs	11 (10,3)	9 (10,7)	2 (9,1)
поджелудочная железа pancreas	6 (5,6)	4 (4,8)	2 (9,1)
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):			
I	—	—	—
II	33 (31,2)	22 (26,6)	11 (50)
III	31 (29,2)	26 (31,1)	5 (22,7)
IV	42 (39,6)	36 (42,3)	6 (27,3)

Результаты

Результаты межгруппового сравнения показателей клинического анализа крови представлены в табл. 2.

У пациентов 3 групп с анемией по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие концентрации гемоглобина, гематокрита и значения средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p < 0,05$). Только у пациентов групп АХЗ и АХЗ/ЖДА по сравнению с контрольной группой установлено более

низкое число эритроцитов ($p < 0,05$) и не выявлено межгрупповых различий в отношении среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците. У пациентов группы ЖДА число эритроцитов не отличалось от такового у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$), тогда как значения среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците были значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

Данные сравнительного анализа показателей обмена железа и СРБ представлены в табл. 3.

У пациентов с АХЗ отмечена наибольшая концентрация ферритина и СРБ по сравнению с таковой у пациентов остальных 3 групп ($p < 0,05$). У пациентов группы АХЗ/ЖДА концентрация СРБ оказалась больше по сравнению с группой ЖДА и контрольной группой ($p < 0,05$), тогда как концентрация ферритина была больше по сравнению с группой ЖДА, но не отличалась от контрольной группы. В группе ЖДА по сравнению с другими 3 группами выявлена наименьшая концентрация ферритина ($p < 0,05$), что полностью соответствует особенностям патогенеза этой анемии. Для концентрации СРБ между группой ЖДА и контрольной группой различий не отмечено ($p > 0,05$).

У пациентов группы ЖДА по сравнению с контрольной группой и группами АХЗ и АХЗ/ЖДА выявлена наибольшая концентрация ОЖСС и, соответственно, наименьшая концентрация железа и КНТ ($p < 0,05$). В группе пациентов с АХЗ концентрация железа и ОЖСС оказались ниже, чем в контрольной группе, тогда как для пациентов группы АХЗ/ЖДА не установлено различий с контрольной группой по этим показателям. У пациентов как группы АХЗ, так и группы АХЗ/ЖДА не показано различий с контрольной группой и между собой в отношении КНТ ($p > 0,05$).

Данные сравнительного анализа концентраций цитокинов представлены в табл. 4.

У пациентов с АХЗ выявлены максимальные концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 по сравнению с таковыми у пациентов остальных 3 групп ($p < 0,05$). В группе АХЗ/ЖДА также отмечены более высокие концентрации ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с группой ЖДА и контрольной группой ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-10 в группе АХЗ/ЖДА не отличалась от концентрации этого цитокина в группе ЖДА и контрольной группе. У пациентов группы ЖДА концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 не отличались от таковых в контрольной группе и были значимо ниже по сравнению с группой АХЗ.

Результаты оценки взаимосвязи между исследуемыми цитокинами, гемоглобином и эритроцитами у пациентов с анемией представлены в табл. 5.

Наибольшие значения коэффициентов корреляции между исследуемыми цитокинами, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина выявлены в группе пациентов с АХЗ, тогда как наименьшие — в группе пациентов с ЖДА.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с анемией и без анемии, $M (LQ-UQ)$ Table 2. Comparative analysis of clinical blood count parameters in patients with and without anemia, $M (LQ-UQ)$

Показатель Parameter	1-я группа (анемия хронических заболеваний) Group 1 (anemia of chronic diseases)	2-я группа (анемия хронических заболева- ний и железодефицитная анемия) Group 2 (anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia)	3-я группа (железодефицит- ная анемия) Group 3 (iron deficiency anemia)	Контрольная группа (без анемии) Control group (without anemia)	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{L}$	9,5 (7,3–10,9)	9,9 (5,2–13,6)	8,6 (6,7–9,2)	7,1 (5,4–8,6)	$p > 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $10^{12}/\text{L}$	3,5 (3,1–3,9)	4,02 (3,4–4,6)	4,1 (3,7–4,5)	4,5 (3,9–4,9)	$p_1 = 0,0005$ $p_2 = 0,02$ $p_3 > 0,05$
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	99,3 (87–118)	111 (91–128)	107 (96,5–121,5)	135,3 (125–150)	$p_1 = 0,00002$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,0001$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ Platelets, $10^9/\text{L}$	333 (263–377)	343,1 (215–467)	363,5 (290–473)	288,6 (207,5–326)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Гематокрит, % Hematocrit, %	30,5 (27–33)	33,4 (28,5–39,2)	33,1 (28,2–36,9)	40 (36,5–44,5)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,001$
Средний объем эритроцита, фл Mean erythrocyte volume (MCV), fl	84,5 (75,6–91,7)	86 (82,2–92,2)	81,6 (75,1–89,7)	86,6 (81,6–91,3)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,007$
Среднее содержание гемо- глобина в эритроците, пг Mean erythrocyte hemoglobin content (MCH), pg	27,2 (25,3–29,6)	28,1 (25,8–31,3)	26 (24,7–28,1)	29,3 (27,1–31,6)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,009$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean erythrocyte hemoglobin concentration (MCHC), g/L	321,4 (302–343)	325,5 (313–348,5)	319,1 (303–330)	338 (327,5–350)	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,03$ $p_3 = 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: $p_{1,2,3}$ – уровень значимости различий показателей между контрольной группой и 1, 2, 3-й группами соответственно.

Note. Here and in tables 3, 4: $p_{1,2,3}$ – significance level of differences in parameters between the control group and groups 1, 2, 3, respectively.

Обсуждение

В ходе проведенного обследования АХЗ выявлена у 59 (70,2 %) больных как в виде изолированной формы (36 %), так и в сочетании с ЖДА (34,2 %). Только у 25 (29,8 %) пациентов диагностирована изолированная ЖДА. Это свидетельствует о большой распространенности АХЗ в представленной выборке пациентов.

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов в группе пациентов с АХЗ укладываются в современные представления о патогенезе этой анемии и согласуются с результатами ранее выполненных исследований [11]. Максимальная концентрация ИЛ-10 как одного из противовоспалительных цитокинов в этой же группе пациентов возможно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на имеющееся воспаление. Низкие концентрации исследуемых цитокинов у пациентов с ЖДА, наоборот, отражают низкую

активность воспаления и сформировавшийся абсолютный дефицит железа как ведущую причину снижения числа эритроцитов и концентрации гемоглобина.

Полученные высокие коэффициенты корреляции между ИЛ-6, ФНО- α , числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина у пациентов группы АХЗ, а также группы АХЗ/ЖДА отражают важное значение этих цитокинов в эритропоэзе и синтезе гемоглобина. Влияние ИЛ-6 на эритропоэз может реализовываться за счет нескольких механизмов. Этот цитокин подавляет экспрессию гена *SLC4a1* в поздних эритроидных предшественниках и тем самым снижает синтез гемоглобина [12]. ИЛ-6 также стимулирует синтез печенью ключевого регулятора обмена железа – гепсидина через сигнальный путь ИЛ-6-STAT3 [13]. ФНО- α напрямую блокирует эритропоэз за счет влияния на митогенактивируемую протеинкиназу p38 [14]. Установлено, что

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей обмена железа и С-реактивного белка у пациентов с анемией и без анемии, *M (LQ–UQ)*
Table 3. Comparative analysis of iron metabolism parameters and C-reactive protein in patients with and without anemia, *M (LQ–UQ)*

Показатель Parameter	1-я группа (анемия хронических заболеваний) Group 1 (anemia of chronic diseases)	2-я группа (анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия) Group 2 (anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia)	3-я группа (железодефицитная анемия) Group 3 (iron deficiency anemia)	Контрольная группа (без анемии) Control group (without anemia)	<i>p</i>
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	8,1 (6,2–10,3)	9,8 (4,1–14,6)	5 (2,8–8,7)	10,1 (7,2–14,6)	$p_1 = 0,03$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,001$
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л Total serum iron-binding capacity, μmol/L	55,2 (44,1–69,7)	57,5 (51–61,8)	73,6 (67,5–81)	65,6 (57–75)	$p_1 = 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,04$
Коэффициент насыщения трансферрина, % Transferrin saturation coefficient, %	19,9 (12,6–22)	15,2 (7,4–21,6)	7,3 (4,2–12,5)	16,1 (9,1–21,6)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,003$
Ферритин, мкг/л Ferritin, μg/L	443,4 (361,9–574,9)	309 (128,7–520,4)	19,3 (10–24,1)	158,1 (25,7–236,1)	$p_1 = 0,0005$ $p_2 > 0,05$ $p_3 = 0,0003$
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	163,4 (137,3–169,4)	53,4 (14,5–64,5)	17,6 (6,6–29,3)	27 (4,3–34,9)	$p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,03$ $p_3 > 0,05$

Таблица 4. Сравнительный анализ концентраций цитокинов у пациентов с анемией и без анемии, *M (LQ–UQ)*
Table 4. Comparative analysis of cytokine concentrations in patients with and without anemia, *M (LQ–UQ)*

Показатель Parameter	1-я группа (анемия хронических заболеваний) Group 1 (anemia of chronic diseases)	2-я группа (анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия) Group 2 (anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia)	3-я группа (железодефицитная анемия) Group 3 (iron deficiency anemia)	Контрольная группа (без анемии) Control group (without anemia)	<i>p</i>
Интерлейкин 6 Interleukin 6	73,3 (6,2–51)	9,3 (4,4–13,2)	3,4 (1,4–5,9)	3,9 (0–5,8)	$p_1 = 0,00001$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 > 0,05$
Фактор некроза опухоли α Tumor necrosis factor α	24,4 (15,3–60,7)	7,2 (4,5–9,6)	4,6 (3,7–6)	4,2 (0,4–6)	$p_1 = 0,008$ $p_2 > 0,02$ $p_3 > 0,05$
Интерлейкин 10 Interleukin 10	8,7 (4,7–12,1)	6,7 (4,1–11,4)	2,5 (0–5)	6,3 (4,3–10,7)	$p_1 = 0,02$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

ФНО-α снижает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке за счет пока не изученного, но не связанного с гепцидином механизма [15]. Таким образом, ИЛ-6 и ФНО-α участвуют в развитии АХЗ, влияя в том числе на эритропоэз и синтез гемоглобина. Эти цитокины обладают плейотропным действием. На сегодняшний день до конца не понятны все механизмы, через которые реализуется их влияние.

В группе пациентов с АХЗ также выявлены наибольшие корреляционные связи ИЛ-10 с числом

эритроцитов и концентрацией гепцидина, в группе АХЗ/ЖДА значения коэффициентов корреляции значимо меньше, а в группе ЖДА взаимосвязь между этими показателями практически отсутствует. Полученные результаты также отражают различия в патогенезе двух анемий и усиление синтеза ИЛ-10 в группе пациентов с АХЗ в ответ на активацию воспаления. Влияние ИЛ-10 на эритропоэз и синтез гемоглобина может реализовываться за счет усиления усвоения железа макрофагами под действием этого цитокина. Подобный

Таблица 5. Корреляционные связи концентраций ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 с гемоглобином и эритроцитами (коэффициент корреляции Спирмена r)

Table 5. Correlations of IL-6, TNF- α , IL-10 concentrations with hemoglobin and erythrocytes (Spearman correlation coefficient r)

Цитокин Cytokine	Эритроциты Erythrocytes	Гемоглобин Hemoglobin
1	2	3
Пациенты с анемией хронических заболеваний Patients with anemia of chronic disease		
ИЛ-6 IL-6	–0,74	–0,88
ФНО- α TNF- α	–0,66	–0,77
ИЛ-10 IL-10	–0,36	–0,63
Пациенты с анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией Patients with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia		
ИЛ-6 IL-6	–0,64	–0,6
ФНО- α TNF- α	–0,64	–0,35
ИЛ-10 IL-10	–0,28	–0,39

механизм работает за счет эндоцитоза, опосредованного рецептором трансферрина, через переносчика двухвалентных металлов (divalent metal transporter 1, DMT1), а также, возможно, за счет повышенного усвоения железа белками лактоферрином и липокалином 2 [16].

1	2	3
Пациенты с железодефицитной анемией Patients with iron deficiency anemia		
ИЛ-6 IL-6	–0,05	–0,1
ФНО- α TNF- α	–0,1	–0,3
ИЛ-10 IL-10	–0,1	–0,1

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$). ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

Note. All given correlation coefficients are statistically significant ($p < 0.05$). IL – interleukin; TNF- α – tumor necrosis factor α .

Заключение

У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями могут развиваться АХЗ, ЖДА, а также сочетание этих анемий. Максимальная концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α у пациентов с АХЗ, а также наибольшие коэффициенты корреляции между данными цитокинами и параметрами эритропоэза отражают их важное значение в патогенезе этой анемии. Необходимо уточнение типа анемии, так как это позволит выработать оптимальную стратегию ее коррекции. Это особенно актуально в свете разрабатываемых в настоящее время методов таргетной терапии АХЗ [7].

Необходимы дальнейшие исследования патогенеза АХЗ для улучшения подходов к ее терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Macciò A., Madeddu C., Gramignano G. et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica* 2015;100(1):124–32. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):682–93. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.08.006
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):514–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518
- Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Pathogenetic characteristics of anemia in patients with solid tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):514–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518
- Стуклов Н.И., Козинет Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с. Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. *Hematology tutorial*. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 336 p. (In Russ.).
- Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. et al. A prospective observational study of anemia management in cancer patients – results from the German Cancer Anaemia Registry. *Eur J Cancer Care* 2011;20(4):493–502. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01230.x
- Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с. Anemia. Ed.: O.A. Rukavitsyn. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 256 p. (In Russ.).
- Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019;381(12):1148–57. DOI: 10.1056/NEJMr1804281
- World Health Organisation. Nutritional Anemia: Report of WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World health Organisation, 1968.
- Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3672–80. DOI: 10.1002/art.30623
- Worwood M., May A. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Dacie and Lewis Practical Haematology. Eds.: B.J. Bain, S.M. Lewis, I. Bates, M.A. Laffan. 11th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2011. Pp. 175–200. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6696-2.00009-6
- Сахин В.Т. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. *Клиническая онкогематология* 2019;12(3):344–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
- Sakhin V.T. Anemia of chronic disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible

- classification approaches. *Klinicheskaya onkologematologiya* = Clinical Oncohematology 2019;12(3):344–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
12. McCranor B., Kim M., Cruz N. et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52(2–3):126–33. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.09.004
 13. Langdon J.M., Yates S.C., Femnou L.K. et al. Hepcidin-dependent and hepcidin-independent regulation of erythropoiesis in a mouse model of anemia of chronic inflammation. *Am J Hematol* 2014;89(5):470–9. DOI: 10.1002/ajh.23670
 14. Katsoulidis E., Li Y., Yoon P. et al. Role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in cytokine-mediated hematopoietic suppression in myelodysplastic syndromes. *Cancer Res* 2005;65(19):9029–37. DOI: 10.1158/0008-5472
 15. Atkinson S.H., Rockett K.A., Morgan G. et al. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood* 2008;112(10):4276–83. DOI: 10.1182/blood-2008-06-162008
 16. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. “Pumping iron” – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflügers Arch* 2017;469(3–4):397–418. DOI: 10.1007/s00424-017-1944-8

Вклад авторов

V.T. Sakhin: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, подготовка статьи;
 E.B. Крюков, O.A. Рукавицын: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи;
 С.П. Казаков: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных;
 A.B. Сотников, A.B. Гордиенко: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка статьи;
 M.A. Заварцев: сбор и анализ данных, подготовка статьи.

Authors' contributions

V.T. Sakhin: concept and design development, data collection and analysis, article writing;
 E.V. Kryukov, O.A. Rukavitsyn: concept and design development, article writing, final article approval;
 S.P. Kazakov: concept and design development, data collection and analysis;
 A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko: concept and design development, article writing;
 M.A. Zavartsev: data collection and analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

V.T. Sakhin / V.T. Sakhin: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>
 E.B. Крюков / E.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
 С.П. Казаков / S.P. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>
 A.B. Сотников / A.V. Sotnikov: <https://orcid.org/0000-0002-5913-9088>
 A.B. Гордиенко / A.V. Gordienko: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>
 M.A. Заварцев / M.A. Zavartsev: <https://orcid.org/0000-0003-2620-7328>
 O.A. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.