

Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией

В.Т. Сахин¹, М.А. Григорьев², Е.В. Крюков³, С.П. Казаков³, А.В. Сотников⁴,
А.В. Гордиенко⁴, О.А. Рукавицын³

¹ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России;
Россия, 142110 Московская обл., Подольск, ул. Маштакова, 4;

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург,
проспект Луначарского, 45, корп. 2, литер А;

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

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, 6

Контакты: Валерий Тимофеевич Сахин SahinVT@yandex.ru

Цель исследования – изучить значение цитокинов, гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, показателей обмена железа в развитии анемии хронических заболеваний у пациентов со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией, выделить ведущие факторы развития анемии для каждой из исследуемых групп, предложить рабочую классификацию анемии хронических заболеваний.

Материалы и методы. Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественных новообразований. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (34 мужчины и 7 женщин; средний возраст $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную – 22 пациента без анемии (17 мужчин и 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года). Также проанализированы показатели 63 пациентов с ревматической патологией. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (17 мужчин и 24 женщины; средний возраст $53,4 \pm 4$ года), в контрольную – 22 пациента без анемии (9 мужчин и 13 женщин; средний возраст $49,3 \pm 1,7$ года).

Определяли число эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, общую железосвязывающую способность (ОЖСС), уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина, С-реактивного белка (СРБ), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), концентрации растворимого рецептора трансферрина (sTfR), гепцидина, интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Для пациентов с ревматической патологией и анемией в сравнении с контрольной группой выявлены повышенные концентрации ферритина, СРБ, гепцидина, sTfR и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и не установлено различий в отношении концентраций железа, трансферрина, ОЖСС, КНТ. Для больных со злокачественными новообразованиями и анемией в сравнении с контрольной группой показаны более низкие концентрации железа, ОЖСС, КНТ и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ($p < 0,05$) и не выявлено различий в отношении концентраций ферритина, трансферрина ($p > 0,05$).

Заключение. Показан многокомпонентный генез анемии у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. У больных раком к развитию анемии хронических заболеваний приводят функциональный дефицит железа, активация синтеза ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , увеличение синтеза гепцидина. У больных ревматического профиля с анемией показаны более выраженный синтез гепцидина и повышение концентрации ИЛ-6. Предложен рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний на основании ведущего патогенетического фактора (с преимущественным дефицитом железа, нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, недостаточной продукцией эритропоэтина).

Ключевые слова: анемия, обмен железа, интерлейкин 6, интерлейкин 10, фактор некроза опухоли α , гепцидин, растворимый рецептор трансферрина

Для цитирования: Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. Онкогематология 2020;15(4):82–90.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90



Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology

V.T. Sakhin¹, M.A. Grigoriev², E.V. Kryukov³, S.P. Kazakov³, A.V. Sotnikov⁴, A.V. Gordienko⁴, O.A. Rukavitsyn³

¹1586 Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 4 Mashtakova St., Podolsk, Moscow region 142110, Russia;

²Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 2, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint-Petersburg 194291, Russia;

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

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia

Objective: to study the importance of cytokines, hepcidin, a soluble transferrin receptor, iron metabolism in the development of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology, to identify the leading factors in the development of anemia for each of the studied groups and to develop a working classification of anemia of chronic diseases.

Materials and methods. 63 patients with rheumatic pathology were examined. The study group included 41 (17 men/24 women, average age 53.4 ± 4 years) patients with anemia, the control group included 22 (9 men/13 women, age 49.3 ± 1.78 years) patients without anemia. The patients ($n = 63$) with stage II–IV malignant neoplasms were examined. The study group included 41 patients with anemia (34 men/7 women, age 67.1 ± 9.9 years), in the control group 22 patients without it (17 men/5 women, age 60.2 ± 14.9 years). The number of red blood cells, the hemoglobin level, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, concentrations of serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, transferrin, C-reactive protein (CRP), transferrin saturation index (TSI), and soluble transferrin receptor (sTfR), hepcidin, interleukin (IL) – 6, – 10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined. Mann – Whitney U Test was applied to check for statistically significant differences in study samples.

Results. Compared with the control group, elevated concentrations of ferritin, CRP, hepcidin, sTfR and IL-6 ($p < 0.05$) were found for patients with rheumatic pathology and anemia and no differences were found in the concentrations of iron, TIBC, TSI, transferrin. For patients with solid malignant neoplasms and anemia, lower concentrations of iron, TIBC, TSI and higher concentrations of CRP, hepcidin, sTfR, IL-6, IL-10, TNF- α ($p < 0.05$) are shown in comparison with the control group and there were no differences in the concentrations of ferritin, transferrin ($p > 0.05$).

Conclusion. The multicomponent anemia genesis in patients with cancer and rheumatic pathology is shown. The contribution of each mechanism to the development of anemia may vary depending on the specific nosological form. In patients with cancer, functional iron deficiency, activation of IL-6, IL-10, TNF- α synthesis and an increase in hepcidin synthesis lead to the development of anemia of chronic diseases. In patients with a rheumatic profile and anemia, a more pronounced synthesis of hepcidin and an increase IL-6 concentration are indicated. A working version of the classification of anemia of chronic diseases based on the leading pathogenetic factor is proposed (with a predominant iron deficiency, with impaired regulatory mechanisms of erythropoiesis, with insufficient production of erythropoietin).

Key words: anemia, iron metabolism, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor α , hepcidin, soluble transferrin receptor

For citation: Sakhin V. T., Grigoriev M. A., Kryukov E. V. et al. Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):82–90. (In Russ.).

Введение

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает 2-е место в мире по распространенности после железодефицитной анемии [1, 2], а также считается самой частой анемией у госпитализированных пациентов [3]. АХЗ развивается при большом спектре заболеваний и в том числе является актуальным состоянием у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. Частота развития анемии в обеих группах больных может превышать 60 % [4, 5]. Как при злокачественных новообразованиях, так и при ревматической патологии показана взаимосвязь между наличием анемии и ухудшением качества жизни пациентов, снижением когнитивных способностей, увеличением заболеваемости, смертности и частоты обращения за медицинской помощью [1, 6, 7].

Патогенез такой анемии обусловлен активацией воспалительной реакции и имеет сложный, мультифакторный характер. В развитии АХЗ участвуют такие механизмы, как сокращение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточный эритропоэз в костном мозге в ответ на анемию, нарушения обмена железа [7, 8]. В ответ на аутоантигены или опухолевые антигены клетками иммунной системы высвобождается большое количество про- и противовоспалительных цитокинов, которые влияют как на обмен железа, так и на эритропоэз [9–11]. Точные механизмы влияния цитокинов

на развитие анемии требуют дальнейшего уточнения. Имеются данные об увеличении при АХЗ синтеза гепцидина, одного из основных регуляторов обмена железа, вызывающего уменьшение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и его выделения из депо [11, 12]. Также не до конца понятным остается значение растворимого рецептора трансферрина как в патогенезе АХЗ, так и для ее диагностики.

Необходимо отметить, что в развитии анемии в обеих группах больных могут участвовать и другие факторы, например недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} , развитие гемолитической анемии или анемии на фоне миелодиспластического синдрома, лекарственное воздействие на эритропоэз на фоне приема метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина, а также химио- и лучевой терапии, развитие почечной недостаточности [13–15].

В связи со сложным патогенезом анемии необходимо выделить ведущих факторов ее развития. Это будет способствовать более эффективной коррекции низких концентраций гемоглобина как препаратами железа и эритропоэзстимулирующими препаратами, так и методами таргетной терапии, направленной на блокирование действия провоспалительных цитокинов и гепцидина.

Цель исследования – изучить значение про- и противовоспалительных цитокинов, гепцидина,

растворимого рецептора трансферрина, показателей обмена железа в развитии АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией, выделить ведущие факторы развития анемии для каждой из исследуемых групп, предложить рабочую классификацию АХЗ.

Материалы и методы

Были обследованы 126 пациентов онкологического ($n = 63$) и ревматического ($n = 63$) профиля.

Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественных новообразований, находившихся на лечении в 1586 Военном клиническом госпитале с 2016 по 2017 г. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (34 мужчин и 7 женщин; средний возраст $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную – 22 пациента без анемии (17 мужчин и 5 женщин; средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года).

Распределение пациентов по нозологиям было следующим: рак желудка – 13, рак пищевода – 1, рак двенадцатиперстной кишки – 3, меланома – 1, рак толстой кишки – 12, рак прямой кишки – 10, рак молочной железы – 9, рак яичников – 3, без выявленного источника – 2, рак легкого – 7, рак поджелудочной железы – 2. У 46 из 63 пациентов рак диагностирован впервые, у 11 пациентов верифицирован рецидив онкологического заболевания после комбинированного лечения (хирургическое лечение и полихимиотерапия), у 6 – рецидив онкологического заболевания после проведенного хирургического лечения.

Исследованы данные 63 пациентов с ревматической патологией, проходивших обследование и лечение в 1586 Военном клиническом госпитале с 2017 по 2019 г. В исследуемую группу включили 41 пациента с анемией (17 мужчин и 24 женщины; средний возраст $53,4 \pm 4$ года), в контрольную – 22 пациента без анемии (9 мужчин и 13 женщин; средний возраст $49,3 \pm 1,78$ года).

Распределение пациентов по нозологическим формам было следующим: ревматоидный артрит – 29 (46 %), анкилозирующий спондилит – 14 (22 %), псориатический артрит – 9 (14 %), болезнь Шегрена – 4 (6,3 %), системный васкулит – 5 (8 %), болезнь Стилла взрослых – 2 (3,7 %).

Ревматоидный артрит диагностировали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism criteria), 2010 г.; псориатический артрит – критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis), 2006 г.; синдром Шегрена – критериев SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance), 2012 г.; болезнь Стилла взрослых – критериев М. Ямагучи и соавт. (1992); системный васкулит – классификации Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.; аксиальный спондилоартрит – критериев ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group), 2009 г. У всех пациентов оценивали активность заболевания. Функциональную

недостаточность суставов определяли у больных с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. При ревматоидном и псориатическом артрите также рассчитывали индекс активности заболевания DAS-28, при анкилозирующем спондилите – индекс активности BASDAI. Результаты оценки активности заболевания и индексов активности заболевания представлены в табл. 1.

Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения: у мужчин число эритроцитов $<4,0$ млн/мкл, уровень гемоглобина <130 г/л, у женщин число эритроцитов $<3,8$ млн/мкл, уровень гемоглобина <120 г/л [16].

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референсные 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 – железа) (р. зн. 8–32 мкмоль/л), общей железосвязывающей способности (ОЖСС) (р. зн. 44–76 мкмоль/л), концентраций ферритина (р. зн. 20–250 мкг/л) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (р. зн. 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU480 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией производителя. Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: уровень железа, деленный на ОЖСС (р. зн. 20–50 %). Концентрацию трансферрина (р. зн. 2,15–3,8 г/л) определяли на автоматическом анализаторе Siemens Admia 1200 (Diamond Diagnostics, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Исследование концентраций интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) выполняли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Концентрацию растворимого рецептора трансферрина (soluble transferrin receptor, sTfR) исследовали на анализаторе ACCESS (BeckmanCoulter, США), концентрацию гепцидина – на фотометре Charity (Пробанаучприбор, Россия). Все измерения выполняли согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с ревматической патологией, $M \pm m$

Table 1. Characteristics of patients with rheumatic pathology, $M \pm m$

Характеристика Characteristic	Пациенты с анемией ($n = 41$) Patients with anemia ($n = 41$)	Пациенты без анемии ($n = 22$) Patients without anemia ($n = 22$)
Ревматоидный артрит <i>Rheumatoid arthritis</i>		
DAS-28	4,52 ± 0,72	4,2 ± 0,2
ФНС FJF	2,5 ± 0,16	2,6 ± 0,2
Активность заболевания Disease activity	2,27 ± 0,3	2,8 ± 0,1
Псориатический артрит <i>Psoriatic arthritis</i>		
DAS-28	5,4 ± 0,3	4,7 ± 0,1
ФНС FJF	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,24
Активность заболевания Disease activity	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,24
Болезнь Шегрена <i>Sjogren's disease</i>		
Активность заболевания Disease activity	—	1,25 ± 0,25
Анкилозирующий спондилит <i>Ankylosing spondylitis</i>		
BASDAI	6,6 ± 0,76	4,92 ± 0,73
ФНС FJF	2,66 ± 0,33	2,25 ± 0,25
Активность заболевания Disease activity	2,66 ± 0,33	2,25 ± 0,25
Болезнь Стилла взрослых <i>Adult Still's disease</i>		
Активность заболевания Disease activity	2,5 ± 0,5	—
Системный васкулит <i>Systemic vasculitis</i>		
Активность заболевания Disease activity	2,5 ± 0,28	—

Примечание. DAS-28, BASDAI – индексы активности заболевания; ФНС – функциональная недостаточность суставов.

Note. DAS-28, BASDAI – disease activity indices; FJF – functional joint failure.

Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

Результаты

Результаты сравнительного анализа показателей гемограммы у больных с анемией и без анемии

ревматического и онкологического профиля представлены в табл. 2.

При ревматической патологии и злокачественных новообразованиях характерно развитие нетяжелой анемии, преимущественно легкой и средней степени тяжести. Для пациентов с ревматической патологией и анемией характерны более низкие значения среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците при нормальном значении средней концентрации гемоглобина в эритроците. У больных со злокачественными новообразованиями диагностировали гипохромную, нормоцитарную анемию.

Результаты сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ представлены в табл. 3.

Для пациентов с анемией и ревматической патологией не выявлено статистически значимых различий с контрольной группой в отношении концентраций железа, трансферрина, ОЖСС, КНТ. Концентрации ферритина, СРБ, гепцидина и sTfR у больных с анемией больше по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$). Для больных с солидными злокачественными новообразованиями в группе с анемией по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие концентрации железа, ОЖСС, КНТ и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR ($p < 0,05$). Концентрации ферритина, трансферрина в исследуемых группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов представлены в табл. 4.

У пациентов с ревматической патологией и анемией по сравнению с контрольной группой выявлена более высокая концентрация ИЛ-6, тогда как в отношении концентраций ИЛ-10, ФНО- α межгрупповых различий не обнаружено.

У пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией по сравнению с контрольной группой выявлены более высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ($p < 0,05$).

Обсуждение

Для обследованных групп пациентов с анемией характерны развитие гипохромной анемии легкой и средней степени тяжести и снижение числа эритроцитов. У больных со злокачественными новообразованиями диагностировали нормоцитарную анемию, тогда как у пациентов с ревматической патологией – микроцитарную. Таким образом, оценка эритроцитарных индексов не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику между железодефицитной анемией и АХЗ.

Также выявлены различия в показателях обмена железа у больных с анемией онкологического и ревматического профиля. Для больных с солидными злокачественными новообразованиями характерно уменьшение концентрации железа и КНТ в сочетании с повышенной концентрацией ферритина. Эти

Таблица 2. Сравнительный анализ числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и значений эритроцитарных индексов у пациентов ревматического и онкологического профиля с анемией и без анемии, *M (LQ–UQ)*Table 2. Comparative analysis of erythrocytes number, hemoglobin level and erythrocyte indices in rheumatic and oncological patients with and without anemia, *M (LQ–UQ)*

Показатель Parameter	Пациенты с анемией Patients with anemia	Пациенты без анемии Patients without anemia	<i>p</i>
Пациенты с ревматическими заболеваниями <i>Patients with rheumatic diseases</i>			
Число эритроцитов, 10 ¹² /л Erythrocyte count, 10 ¹² /L	3,8 (3,6–4,1)	4,6 (4,3–4,9)	0,0001
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	104,2 (99–114)	141,4 (133–147)	0,0001
Уровень гематокрита, % Hematocrit, %	32,5 (31,9–34,4)	43,3 (40,0–45,3)	0,0001
MCV, фл MCV, fL	83 (78,9–87,7)	92,5 (93–96)	0,007
MCH, пг MCH, pg	24,9 (23,2–27,2)	32,3 (31,6–33,0)	0,002
MCHC, г/л MCHC, g/L	301,6 (301,5–323,5)	335 (329–341)	>0,05
Пациенты с солидными злокачественными новообразованиями <i>Patients with solid malignant neoplasms</i>			
Число эритроцитов, 10 ¹² /л Erythrocyte count, 10 ¹² /L	3,6 (3,2–4,0)	4,6 (4,3–5,1)	0,0001
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	96,5 (87–109)	135,7 (125–151,5)	0,0001
Уровень гематокрита, % Hematocrit, %	30,1 (26,9–33,8)	40 (36,5–44,5)	0,000002
MCV, фл MCV, fL	84,4 (75,7–90,7)	86,6 (81,6–91,3)	>0,05
MCH, пг MCH, pg	26,9 (24,8–29,0)	29,4 (27,2–31,6)	0,03
MCHC, г/л MCHC, g/L	318,8 (302,5–331)	338,8 (327,5–350)	0,003

Примечание. MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note. MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

изменения свидетельствуют о развитии функционального дефицита железа. Повышенные концентрации СРБ и гепцидина отражают воспалительный генез анемии и согласуются с результатами ранее выполненных исследований [17].

У больных с ревматической патологией и анемией не выявлено изменений концентраций железа, трансферрина ОЖСС, КНТ по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в развитии АХЗ у пациентов с ревматической патологией, в отличие от пациентов со злокачественными новообразованиями, не диагностировано развитие функционального дефицита железа. Высокие концентрации СРБ и гепцидина в этой группе больных также свидетельствуют о воспалительном генезе развития анемии [17].

Представляется необходимым обсудить влияние уровней гепцидина и sTfR на развитие АХЗ при изученной нами патологии. В ранее выполненных исследованиях показана ключевая роль гепцидина, циркулирующего в крови пептида, как ключевого связующего звена между воспалением и обменом железа [10, 17, 18]. Напротив, в отношении sTfR имеются данные о том, что воспаление не влияет на его концентрацию, а увеличение его содержания в крови может свидетельствовать о сопутствующем дефиците железа у больных [19]. В обеих группах больных с анемией показано увеличение концентрации гепцидина. Исходя из данных, представленных в табл. 3, необходимо отметить кратное превышение концентрации гепцидина у ревматических больных с анемией по сравнению

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей обмена железа, С-реактивного белка у пациентов ревматического и онкологического профиля с анемией и без анемии, М (LQ–UQ)

Table 3. Comparative analysis of iron metabolism, C-reactive protein in rheumatic and oncological patients with and without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель Parameter	Пациенты с анемией Patients with anemia	Пациенты без анемии Patients without anemia	p
Пациенты с ревматическими заболеваниями <i>Patients with rheumatic diseases</i>			
Уровень железа, мкмоль/л Iron level, μmol/L	11,7 (6,3–15,1)	13,9 (10,3–16,9)	>0,05
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, μmol/L	53,2 (45,5–57,5)	61,2 (50,7–67,5)	>0,05
КНТ, % TSI, %	24,1 (12,8–26,2)	23,1 (16,6–27,8)	>0,05
Уровень ферритина, мкг/л Ferritin level, μg/L	292,7 (146,1–335,1)	78,5 (36–90,7)	0,0001
Уровень трансферрина, г/л Transferrin level, g/L	2,2 (1,9–2,5)	2,4 (2,0–2,7)	>0,05
Уровень С-реактивного белка, мг/л C-reactive protein level, mg/L	59,4 (10,9–100,2)	4,6 (1,2–5,8)	0,00001
Уровень гепцидина, нг/мл Hepcidin level, ng/mL	504,9 (23,5–916,5)	232 (0–858)	0,03
sTfR, нмоль/л sTfR, nmol/L	8,6 (3,9–7,1)	2,2 (1,5–3,1)	0,001
Пациенты с солидными злокачественными новообразованиями <i>Patients with solid malignant neoplasms</i>			
Уровень железа, мкмоль/л Iron level, μmol/L	5,5 (2,9–7,7)	10,9 (7,9–14,7)	0,0002
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, μmol/L	50,2 (39–60)	64,2 (55,5–73,0)	0,02
КНТ, % TSI, %	11,4 (5,1–14,3)	17,7 (12,5–23,7)	0,01
Уровень ферритина, мкг/л Ferritin level, μg/L	308,2 (38,8–559,9)	188,3 (36,1–303,4)	>0,05
Уровень трансферрина, г/л Transferrin level, g/L	2,2 (1,6–2,7)	2,3 (1,7–2,6)	>0,05
Уровень С-реактивного белка, мг/л C-reactive protein level, mg/L	103,7 (32,1–155)	34,5 (9,3–65,7)	0,02
Уровень гепцидина, нг/мл Hepcidin level, ng/mL	47,8 (50,0–57,8)	33,6 (21,1–50,0)	0,03
sTfR, нмоль/л sTfR, nmol/L	30,7 (16,4–63,3)	17,3 (14,9–19,2)	0,0004

Примечание. ОЖСС – общая железосвязывающая способность; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом; sTfR – растворимый рецептор трансферрина.

Note. TIBC – total iron binding capacity; TSI – transferrin saturation index; sTfR – soluble transferrin receptor.

с онкологическими больными и сопутствующей анемией. Это может свидетельствовать о более выраженном значении гепцидина в развитии АХЗ у ревматических больных. По результатам выполненного нами исследования показано увеличение концентрации sTfR как при наличии функционального дефицита железа у больных раком, так и при нормальной концентрации

железа у ревматических больных. Это может свидетельствовать о повышении концентрации sTfR на фоне имеющегося воспаления. Необходимо проведение исследования для оценки возможности использования sTfR для диагностики АХЗ.

По результатам сравнительного анализа концентраций цитокинов у ревматических и онкологических

Таблица 4. Сравнительный анализ концентрации цитокинов у пациентов ревматического и онкологического профиля с анемией и без анемии, M (LQ–UQ)

Table 4. Comparative analysis of cytokine concentration in rheumatic and oncological patients with and without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель Parameter	Пациенты с анемией Patients with anemia	Пациенты без анемии Patients without anemia	p
Пациенты с ревматическими заболеваниями <i>Patients with rheumatic diseases</i>			
ИЛ-6 IL-6	35,8 (2,1–41,1)	2,7 (1,5–3,0)	0,006
ИЛ-10 IL-10	7,2 (4–6)	4 (3–4)	>0,05
ФНО-α TNF-α	7,9 (3–4)	3 (2–3)	>0,05
Пациенты с солидными злокачественными новообразованиями <i>Patients with solid malignant neoplasms</i>			
ИЛ-6 IL-6	41,5 (3,85–31,1)	7,09 (0–9,3)	0,004
ИЛ-10 IL-10	18,3 (4,5–24,4)	0,9 (0,3–5,1)	0,00002
ФНО-α TNF-α	58,6 (36,1–81,1)	8,25 (1,3–13,6)	0,01

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Note. IL – interleukin; TNF-α – tumor necrosis factor α.

больных с анемией и без нее также необходимо выделить следующие особенности. У больных с ревматической патологией и анемией по сравнению с контрольной группой выявлена более высокая концентрация ИЛ-6, тогда как концентрации ИЛ-10 и ФНО-α не имели межгрупповых различий. Напротив, для больных со злокачественными новообразованиями и анемией показано увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α по сравнению с контрольной группой. Высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α согласуются с развивающимся функциональным дефицитом железа у больных раком. В ранее выполненных исследованиях показано влияние цитокинов на эритропоэз и обмен железа за счет различных механизмов. Так, ФНО-α уменьшает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке через гепцидиннезависимый механизм [20]. ИЛ-1, -6, -10, ФНО-α способствуют усвоению железа макрофагами через опосредованный рецептором трансферина эндоцитоз с помощью двух-

валентного транспортировщика металла 1, а также за счет увеличения поглощения железа лактоферрином и липокалином 2 [21]. Цитокины, факторы комплемента и свободные радикалы, образующиеся на фоне воспаления, вызывают повреждение мембраны эритроцитов и способствуют эритрофагоцитозу через стимуляцию рецепторов, распознающих стареющие эритроциты. К таким рецепторам относится четвертый домен иммуноглобулина Т-клеток и, возможно, CD-44 [22]. Помимо этого, ранее показано стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез гепцидина [10, 23]. Таким образом, в результате выполненного сравнительного анализа следует выделить особенности развития АХЗ у больных онкологического и ревматического профиля.

Заключение

Полученные результаты подтверждают сложный, многокомпонентный патогенез анемии у больных с солидными злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. В развитии этой анемии участвуют развивающийся функциональный дефицит железа, повышение концентрации гепцидина, нарушение эритропоэза, в том числе вследствие влияния цитокинов. Вклад каждого механизма в развитие анемии может отличаться в зависимости от конкретной нозологической формы. У больных с солидными злокачественными новообразованиями в развитии АХЗ принимают участие формирующийся функциональный дефицит железа, активация синтеза ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, увеличение синтеза гепцидина. У больных ревматического профиля и АХЗ, возможно, отмечаются более выраженный синтез гепцидина и повышение концентрации ИЛ-6.

На основании анализа ранее выполненных исследований определяется 3-й важный фактор патогенеза АХЗ – уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина [24].

В связи с этим нами предлагается рабочий вариант классификации АХЗ на основании выделения основного патогенетического фактора анемии:

- АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению АХЗ, в том числе у больных ревматического профиля. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения как патогенеза и классификации АХЗ, так и повышения эффективности ее терапевтической коррекции, в том числе препаратами таргетного действия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *New Eng J Med* 2005;352:1011–23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
- 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. P. 336. (In Russ)].
- Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med* 2014;25(1):12–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011.
- Ludwig H., Van B.S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
- Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Raja A.N. et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996;55:162–8. DOI: 10.1136/ard.55.3.162.
- Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. et al. A prospective observational study of anaemia 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.
- Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T., Nissenson A.R. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl. 7A):50S–7S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.012.
- Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907–27. DOI: 10.1016/j.berh.2007.05.007.
- Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V. et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002;100:474–82. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0136.
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология* 2018;13(1):45–53. [Sakhin V. T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
- Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(5):382–8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006.
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. *Клиническая онкогематология* 2019;12(3):344–9. [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible classification approaches. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(3):344–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349.
- Chan F.K., Cryer B., Goldstein J.L. et al. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of non-steroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol* 2010;37:167–74. DOI: 10.3899/jrheum.090168.
- Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25:12–21. DOI: 10.1007/s12032-007-9000-8.
- Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–149. [Hematology: national guidelines. Ed.: O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 143–149. (In Russ)].
- Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. et al. Heparin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63:3672–80. DOI: 10.1002/art.30623.
- Ganz T., Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434–43. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. и др. Значение обмена железа, гепарина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2018;63(3):91–4. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. et al. The importance of iron metabolism, heparin and soluble transferrin receptor in the pathogenesis of anemia in patients with malignant neoplasms. *Vestnik rossiskoy voenno-medicinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2018;63(3):91–4. (In Russ.).]
- Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al. Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Lab Haematol* 2002;25:155–60. DOI: 10.1046/j.1365-2257.2003.00509.x.
- 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.
- Nairz M., Theurl I., Swirski F.K. et al. “Pumping iron” – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch* 2017;469(3–4):397–418. DOI: 10.1007/s00424-017-1944-8.
- Miyaniishi M., Tada K., Koike M. et al. Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature* 2007;450(7168):435–9. DOI: 10.1038/nature06307.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–8. DOI: 10.1172/JCI20945.
- De Lurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Intl Urol Nephrol* 2011;43:835–40. DOI: 10.1007/s11255-010-9805-9.

Вклад авторов

В.Т. Сахин, М.А. Григорьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи;
 Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 С.П. Казаков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных;
 А.В. Сотников, А.В. Гордиенко: разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи.

Authors' contributions

V.T. Sakhin, M.A. Grigoriev: concept and design development, obtaining data for analysis, preparation of the manuscript;
 E.V. Kryukov, O.A. Rukavitsyn: concept and design development, preparation of the manuscript, final approval of the manuscript;

S.P. Kazakov: concept and design development, obtaining data for analysis;
A.V. Sotnikov, A.V. Gordienko: concept and design development, preparation of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Т. Сахин / V.T. Sakhin: <https://orcid.org/0000-0001-5445-6028>
М.А. Григорьев / M.A. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0003-3586-9067>
Е.В. Крюков / E.V. Kryukov <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
С.П. Казаков / S.P. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1059>
А.В. Сотников / A.V. Sotnikov: <https://orcid.org/0000-0002-5913-9088>
А.В. Гордиенко / A.V. Gordienko: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>
О.А. 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.
Financing. 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. 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 N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.