

Сахин В.Т.¹, Крюков Е.В.⁴, Григорьев М.А.², Казаков С.П.⁴, Сотников А.В.³,
Гордиенко А.В.³, Рукавицын О.А.⁴

ЗНАЧЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА, ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

¹ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» МО РФ, 142110, Подольск, Россия

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» МО РФ, 105229, Москва, Россия

Цель. Изучить влияние гепцидина, растворимого рецептора трансферрина (sTfR), цитокинов на обмен железа и развитие анемии у ревматологических больных, предложить рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний (АХЗ) по ведущему патогенетическому фактору. **Материал и методы.** Обследованы 126 ревматических больных: 34 мужчины (45,8 [36–54,9] года), 92 женщины (49,5 [38–60] года). В 1-ю группу вошел 41 пациент с АХЗ, во 2-ю — 29 с сочетанием АХЗ и ЖДА, в 3-ю — 34 с железodefицитной анемией (ЖДА), 22 пациента составили контрольную группу — без анемии. Выполнен сравнительный анализ между группами с анемией и без нее и корреляционный анализ показателей гемоглобина, обмена железа, С-реактивного белка (СРБ), гепцидина, sTfR, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1β, ИЛ-10, интерферона-гамма (ИНФ-γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). **Результаты.** В группе АХЗ повышены концентрации гепцидина, ферритина, СРБ, ИЛ-6 в сравнении с другими группами. Выявлена взаимосвязь между эритроцитами, гемоглобином и ИЛ-6 ($r = -0,3$ и $-0,6$), ИЛ-10 ($r = -0,4$ и $-0,4$), ИНФ-γ ($r = -0,4$ и $-0,3$), ФНО-α ($r = -0,3$ и $-0,3$), гепцидином ($r = -0,5$ и $-0,7$), sTfR ($r = -0,5$ и $-0,7$). Показана зависимость между ИЛ-6 и железом ($r = -0,6$), коэффициентом насыщения трансферрина (КНТ) ($r = -0,5$), ферритином ($r = -0,5$), СРБ ($r = 0,5$), между ФНО-α и ОЖСС ($r = -0,6$), трансферрином ($r = -0,6$), ферритином ($r = -0,7$), между ИЛ-1β и ОЖСС, ферритином, трансферрином ($r = -0,4$). Установлена взаимосвязь между гепцидином и ИЛ-6 ($r = 0,5$), ИЛ-10 ($r = 0,4$), между sTfR и ИЛ-6 ($r = 0,4$), ИЛ-10 ($r = 0,6$), ИНФ-γ ($r = 0,4$). **Заключение.** Показан многокомпонентный генез анемии у ревматологических больных. Установлено значение нарушений в обмене железа, влияния гепцидина, sTfR и цитокинов на развитие анемии. Предложен рабочий вариант классификации АХЗ (с преимущественным дефицитом железа, с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, с недостаточной продукцией эритропоэтина).

Ключевые слова: анемия; обмен железа; интерлейкин-6; интерлейкин-10; фактор некроза опухоли альфа; интерлейкин-1-бета; интерферон-гамма; гепцидин; растворимый рецептор трансферрина.

Для цитирования: Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):691–698. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698>

Для корреспонденции: Сахин Валерий Тимофеевич — канд. мед. наук, старший ординатор кардиологического отделения 1586 Военного клинического госпиталя; e-mail: SahinVT@yandex.ru

Sakhin V.T.¹, Kryukov E.V.⁴, Grigoryev M.A.², Kazakov S.P.⁴, Sotnikov A.V.³, Gordienko A.V.³, Rukavitsyn O.A.⁴ IRON METABOLISM, CYTOKINE SECRETION IN PATIENTS WITH RHEUMATOLOGIC PATHOLOGY

¹1586 Military Hospital of the Ministry of Defense of Russia, 142110, Podolsk, Russia

²Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, 194291, St. Petersburg, Russia

³Russian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, 194044, St. Petersburg, Russia

⁴Main Military Hospital named after Burdenko N.N., 105229, Moscow, Russia

Aim. To study the effect of hepcidin, soluble transferrin receptor (sTfR), and cytokines on iron metabolism and the development of anemia in rheumatologic patients, to propose a working version of the classification of anemia of chronic diseases (ACD) according to the major nosotropic factor. **Material and methods.** 126 patients with rheumatic disease, 34 men (45.8 (36–54.9) years old), 92 women (49.5 (38–60) years old) were examined. Group 1 included 41 patients with ACD. Group 2 included 29 patients with the combination of ACD and IDA and 34 patients with iron deficiency anemia (IDA). Group 3 included 34 patients with IDA and 29 — with the combination of ACD and IDA. Control group included 22 patients without anemia. Comparative analysis between groups with and without anemia and correlation analysis of hemogram parameters, iron metabolism, C-reactive protein (CRP), hepcidin, sTfR, interleukin-6 (IL-6), IL-1β, IL-10, interferon gamma (INF-γ) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) were performed. **Results.** In the ACD group, the concentrations of hepcidin, ferritin, CRP, IL-6 were increased in comparison with other groups. The correlation was revealed between erythrocytes, hemoglobin and IL-6 ($r = -0,3$ and $-0,6$), IL-10 ($r = -0,4$ and $-0,4$), INF-γ ($r = -0,4$ and $-0,3$), TNF-α ($r = -0,3$ and $-0,3$), hepcidin ($r = -0,5$ and $-0,7$), sTfR ($r = -0,5$ and $-0,7$). Dependence was shown between IL-6 and iron ($r = -0,6$), transferrin saturation index (TSI) ($r = -0,5$), ferritin ($r = -0,5$), CRP ($r = 0,5$), between TNF-α and TIBC ($r = -0,6$), transferrin ($r = -0,6$), ferritin ($r = -0,7$), between IL-1β and TIBC, ferritin, transferrin ($r = -0,4$). The correlation was noted between hepcidin and IL-6 ($r = 0,5$), IL-10 ($r = 0,4$), between sTfR and IL-6 ($r = 0,4$), IL-10 ($r = 0,6$), INF-γ ($r = 0,4$). **Conclusion.** The multicomponent genesis of anemia in patients with rheumatologic disease was detected. The significance of disorders in iron metabolism, the effect of hepcidin, sTfR and cytokines on the development of anemia was found. A working version of ACD classification (with a predominant iron deficiency, with violations of the regulatory mechanisms of erythropoiesis, with insufficient production of erythropoietin) has been put forward.

Key words: anemia; iron metabolism; interleukin-6; interleukin-10; tumor necrosis factor alpha; interleukin-1-beta; interferon gamma; hepcidin; a soluble transferrin receptor.

For citation: Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoryev M.A., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Rukavitsyn O.A. Iron metabolism, cytokine secretion in patients with rheumatologic pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):691–698. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698>

For correspondence: Valery Timofeevich Sakhin — PhD, a senior resident cardiology department FSI 1586 Military Clinical Hospital Defense of the Russian Federation; e-mail: SahinVT@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Sakhin V.T., <http://orcid.org/0000-0001-5445-6028>

Kryukov E.V., <http://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Grigoryev M.A., <http://orcid.org/0000-0003-3586-9067>

Kazakov S.P., <http://orcid.org/0000-0001-6528-1059>

Sotnikov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-5913-9088>

Gordienko A.V., <http://orcid.org/0000-0002-6901-6436>

Rukavitsyn O.A., <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Received 27.05.2020

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает второе место в мире по распространенности после железодефицитной анемии [1, 2], а также является самой частой анемией у госпитализированных пациентов [3]. В свою очередь, анемия у больных с ревматологическими заболеваниями может считаться одним из классических примеров АХЗ [4–6]. У пациентов, не получающих лечение, анемия широко распространена и является одним из самых важных внесуставных проявлений, коррелирующих с физической недееспособностью и повышенной летальностью [1, 7]. Патогенез такой анемии имеет сложный и мультифакторный характер, включает в себя такие механизмы, как сокращение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточный эритропоэз в костном мозге в ответ на анемию, нарушения в обмене железа [4, 8, 9]. Также имеются данные о влиянии провоспалительных цитокинов интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерферон-гамма (ИФН-γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) как на эритропоэз [10], так и на обмен железа. В нескольких исследованиях показано стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез гепцидина, одного из основных регуляторов обмена железа при АХЗ, который вызывает уменьшение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и уменьшение его выделения из депо [11, 12]. Не до конца понятным является значение растворимого рецептора трансферрина как для диагностики АХЗ, так и его роль в патогенезе этой анемии.

Также у больных с ревматологическими заболеваниями может наблюдаться недостаточность фолиевой кислоты (на фоне приема метотрексата), B_{12} -дефицитная анемия, гемолитическая анемия, анемия на фоне миелодиспластического синдрома или лекарственная анемия на фоне таких препаратов, как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин [13, 14].

Понимание механизмов патогенеза АХЗ, а также выделение ведущей причины анемии в каждом конкретном случае может способствовать ее более эффективной коррекции, в том числе и методами таргетной терапии, направленной на блокирование действия провоспалительных цитокинов и гепцидина.

Цель исследования — изучить влияние гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, цитокинов на обмен железа и развитие анемии у пациентов с ревматологической патологией на основании полученных дан-

ных с целью дальнейшей оптимизации подходов к лечению, предложить рабочий вариант классификации АХЗ по ведущему патогенетическому фактору.

Материал и методы

Обследованы 126 пациентов с ревматологической патологией, проходившие обследование и лечение в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России с 2017 по 2019 г.: 34 мужчины (средний возраст — 45,8 [36–54,9] года), 92 женщины (средний возраст — 49,5 [38–60] года). В исследуемые группы включили 104 (82,5%) пациента с анемией, в контрольную — 22 (17,5%) пациента без анемии. Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (у мужчин число эритроцитов < 4,0 млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л, у женщин число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л) [15].

Пациенты с анемией разделены на три группы в зависимости от ведущего патогенетического фактора: 1-я группа — АХЗ, 2-я группа — АХЗ + железодефицитная анемия (ЖДА), 3-я группа — ЖДА. Разделение на группы больных с анемией проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen and Worwood [15, 16]:

- диагноз АХЗ устанавливался при коэффициенте насыщения трансферрина (КНТ) > 16%, ферритин ≥ 100 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) ≥ 10 мг/л;
- диагноз ЖДА устанавливался при КНТ < 16%, ферритин < 30 нг/мл, СРБ < 10 мг/л;
- диагноз АХЗ/ЖДА устанавливался при КНТ < 16%, ферритин < 100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л;

Число, возраст пациентов в каждой группе, соотношение по полу, нозологии и активность заболевания представлены в табл. 1.

Во всех группах представлены пациенты, сопоставимые по возрасту и полу, с ревматоидным и псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом. Пациенты с болезнью Шегрена включены во все группы, кроме больных из группы АХЗ. Пациенты с болезнью Стилла и системным васкулитом вошли только в группы больных с АХЗ и АХЗ/ЖДА.

Распределение пациентов по нозологическим формам оказалось следующим: ревматоидный артрит — 61 (48,5%), анкилозирующий спондилит —

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов, $M \pm m$

Диагноз, характеристики	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
	АХЗ ($n = 41$)	АХЗ/ЖДА ($n = 29$)	ЖДА ($n = 34$)	без анемии ($n = 22$)
Ревматоидный артрит				
количество (м/ж)	22 (5/17)	18 (0/18)	14 (2/12)	7 (3/4)
возраст, годы	$55,9 \pm 5,44$	$51,6 \pm 3,6$	$44,4 \pm 4,1$	$53,5 \pm 2,74$
DAS-28	$4,52 \pm 0,72$	$5,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,2$
ФНС	$2,5 \pm 0,16$	$2,5 \pm 0,24$	$2,3 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$
активность	$2,27 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2$	$2 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,1$
Псориатический артрит				
количество (м/ж)	3 (0/3)	3 (1/2)	6 (0/6)	6 (2/4)
возраст, годы	$51,5 \pm 0,5$	$56,5 \pm 10,5$	$63 \pm 5,6$	$46,3 \pm 4,65$
DAS-28	$5,4 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,1$
ФНС	$2,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,24$
активность	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,24$
Болезнь Шегрена				
количество (м/ж)	0	3 (0/3)	5 (0/5)	4 (0/4)
возраст, годы		$25,5 \pm 0,5$	32 ± 3	$53,2 \pm 1,65$
активность		$2,25 \pm 0,25$	$1,25 \pm 0,25$	$1,25 \pm 0,25$
Анкилозирующий спондилит				
количество (м/ж)	9 (6/3)	5 (5/0)	6 (0/6)	5 (4/1)
возраст, годы	$44,6 \pm 11,1$	39 ± 6	30 ± 2	$43,5 \pm 3,27$
BASDAI	$6,6 \pm 0,76$	$5,3 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,5$	$4,92 \pm 0,73$
ФНС	$2,66 \pm 0,33$	$2,5 \pm 0,5$	$2 \pm 0,3$	$2,25 \pm 0,25$
активность	$2,66 \pm 0,33$	$2,5 \pm 0,5$	$1,75 \pm 0,4$	$2,25 \pm 0,25$
Болезнь Стилла взрослых				
количество (м/ж)	2 (2/0)	0	1 (0/1)	0
возраст, годы	$25,5 \pm 2,5$		38	
активность	$2,5 \pm 0,5$		2	
Системный васкулит				
количество (м/ж)	5 (4/1)		2 (0/2)	0
возраст	$48,4 \pm 19,4$	0	$37,9 \pm 3$	
активность	$2,5 \pm 0,28$		$1,5 \pm 0,5$	

25 (20%), псориатический артрит — 18 (14%), болезнь Шегрена — 12 (9,5%), системный васкулит — 7 (5,5%), болезнь Стилла взрослых — 3 (2,5%).

Диагноз ревматоидного артрита устанавливали на основании классификационных критериев American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism criteria (EULAR) 2010 г. Псориатический артрит диагностировали на основании критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), 2006 г. Синдром Шегрена диагностировали на основании классификационных критериев SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance), 2012 г. Болезнь Стилла взрослых диагностировали на основании классификационных критериев М. Ямагучи и соавт., 1992 г. Системный васкулит верифицировали на основании классификации Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г. Аксиальный спондилоартрит устанавливали на основании классификационных критериев ASAS (Assesment Ankylosing

Spondylitis Work Group), 2009 г. У всех пациентов оценивали активность заболевания. Функциональную недостаточность суставов (ФНС) определяли у больных с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. При ревматоидном и псориатическом артрите также рассчитывали индекс активности заболевания (DAS28), а при анкилозирующем спондилите также рассчитывался индекс активности BASDAI.

Всем пациентам определяли в периферической крови количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i, производства Японии. Референтные значения (р.зн.) составляли для MCV (mean corpuscular volume — средний объем эритроцита) — 80–100 фл, для MCH (mean corpuscular hemoglobin — среднее содержа-

ние гемоглобина в эритроците) — 27–31 пг, для МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration — средняя концентрация гемоглобина в эритроците) — 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для НСТ (гематокрит) — для мужчин 44–48%, для женщин 36–42%.

Определение уровня сывороточного железа (р.зн. — 8–32 мкмоль/л) (далее — железа), общей железосвязывающей способности (ОЖСС, р.зн. — 44–76 мкмоль/л), ферритина (р.зн. — 20–250 мкг/л), высоко чувствительного С-реактивного протеина (СРБ, р.зн. — 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus Au 480, (производитель Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией. Коэффициент насыщения трансферрина железом (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: сывороточное железо, деленное на ОЖСС (р.зн. — 20–50%). Концентрацию трансферрина (р.зн. — 2,15–3,8 г/л) определяли на автоматическом анализаторе Siemens Admia 1200 (производитель Diamond Diagnostics, США) на основании инструкции.

Исследование концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерферона-гамма (ИФН- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) выполнялось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (производитель Awareness Technology Inc., США). Концентрация растворимого рецептора трансферрина (Soluble Transferrin Receptor — sTfR) изучалась на анализаторе ACCESS (Beckman Coulter, США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре Charity («Пробанаучприбор», Россия). Все измерения выполнялись согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал ($LQ-UQ$), стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r 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.

Результаты

Результаты сравнительного межгруппового анализа показателей общеклинического анализа крови представлены в табл. 2.

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкий гемоглобин, эритроциты, НСТ, МСН, MCV ($p < 0,05$), число лейкоцитов, тромбоцитов, МСНС не имели межгрупповых различий.

При проведении сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ получены следующие данные (табл. 3).

У пациентов из группы АХЗ/ЖДА и ЖДА концентрация железа и КНТ ниже в сравнении с группой пациентов без анемии ($p < 0,05$). Для пациентов с АХЗ не выявлено статистически значимых различий с пациентами

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой M ($LQ-UQ$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	без анемии	
Лейкоциты, 10^9 /л	8,6 (5,3–10,5)	6,6 (5,6–8,3)	6,1 (4,9–6,8)	6,6 (3,6–8,7)	$p > 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	3,8 (3,6–4,1)	4,2 (3,9–4,4)	4,4 (4,1–4,6)	4,6 (4,3–4,9)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,01$ $p^3 = 0,04$
Гемоглобин, г/л	104,2 (99–114)	101,2 (101–117)	109 (106–114)	141,4 (133–147)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,0001$ $p^3 = 0,0001$
Тромбоциты, 10^9 /л	334,3 (213,5–404)	313,1 (259–384)	320,8 (262–435)	262,6 (218–300)	$p > 0,05$
НСТ, %	32,5 (31,9–34,4)	34,2 (31,8–37)	34,6 (33,2–35,3)	43,3 (40–45,3)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,0001$ $p^3 = 0,0001$
MCV, фл	83 (78,9–87,7)	81,7 (77–86)	76,8 (75,8–80,2)	92,5 (93–96)	$p^1 = 0,007$ $p^2 = 0,003$ $p^3 = 0,001$
МСН, пг	24,9 (23,2–27,2)	24,7 (20,1–8,6)	24,7 (23,4–25,6)	32,3 (31,6–33)	$p^1 = 0,002$ $p^2 = 0,003$ $p^3 = 0,0008$
МСНС, г/л	301,6 (301,5–323,5)	320 (297–333)	261,8 (310–19)	335 (329–341)	$p > 0,05$

Примечание. $p^{1,2,3}$ — уровень значимости различий показателей между группой контроля и 1-й, 2-й, 3-й группами соответственно.

без анемии в отношении концентрации железа и КНТ ($p > 0,05$), в этой группе концентрация железа выше в сравнении с пациентами с ЖДА ($p < 0,05$), а КНТ выше в сравнении с пациентами с группой больных с ЖДА и АХЗ/ЖДА ($p < 0,05$).

Только в отношении пациентов с ЖДА выявлено статистически значимое различие в концентрации ОЖСС с группой пациентов без анемии ($p < 0,05$). Пациенты из группы АХЗ имели более низкую концентрацию ОЖСС в сравнении с пациентами с АХЗ/ЖДА и ЖДА ($p < 0,05$).

Для пациентов группы АХЗ показаны более высокие концентрация гепцидина и ферритина в сравнении с пациентами трех остальных групп ($p < 0,05$). У пациентов с АХЗ/ЖДА и ЖДА концентрации гепцидина и ферритина не отличались от контрольной группы ($p > 0,05$).

Установлено что концентрация СРБ также самая высокая у пациентов группы АХЗ в сравнении с пациентами из группы АХЗ/ЖДА, ЖДА и без анемии. В группе АХЗ/ЖДА концентрация СРБ выше в сравнении с пациентами с ЖДА и без анемии ($p < 0,05$).

У пациентов с ЖДА показана наиболее высокая концентрация трансферрина в сравнении с пациентами с АХЗ, АХЗ/ЖДА и без анемии ($p < 0,05$). Пациенты оставшихся трех групп не имели межгрупповых различий по этому показателю ($p > 0,05$).

У пациентов с АХЗ, АХЗ/ЖДА и ЖДА выявлена более высокая концентрация sTfR в сравнении с пациентами без анемии ($p < 0,05$) и не доказано межгрупповых различий по этому показателю между собой ($p > 0,05$).

По результатам сравнительного анализа концентраций цитокинов установлено следующее (табл. 4).

У пациентов группы АХЗ выявлена максимальная концентрация ИЛ-6 в сравнении с пациентами с АХЗ/ЖДА, ЖДА и без анемии ($p < 0,05$). В отношении ИЛ-10, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ не выявлено межгрупповых различий в исследуемых группах ($p > 0,05$).

При оценке взаимосвязей между цитокинами, гепцидином, sTfR и гемоглобином, эритроцитами, показателями обмена железа получены следующие данные (табл. 5).

Выявлена умеренная корреляционная связь между числом эритроцитов и концентрацией ИЛ-6 ($r = -0,3$), ИЛ-10 ($r = -0,4$), ИНФ- γ ($r = -0,4$), ФНО- α ($r = -0,3$), гепцидином ($r = -0,5$), sTfR ($r = -0,5$). Установлена отрицательная умеренная корреляционная связь между концентрацией гемоглобина и ИЛ-6 ($r = -0,6$), ИЛ-10 ($r = -0,4$), ИНФ- γ ($r = -0,3$), ФНО- α ($r = -0,3$), ИЛ-1 β ($r = -0,4$) и сильная отрицательная корреляционная связь с гепцидином ($r = -0,7$) и sTfR ($r = -0,7$).

Показана отрицательная умеренная корреляционная связь между ИЛ-6 и железом ($r = -0,6$), ОЖСС ($r = -0,3$), КНТ ($r = -0,5$), ферритином ($r = -0,5$), трансферрином ($r = -0,3$) и положительная умеренная корреляционная связь с СРБ ($r = 0,5$). Доказана отрицательная умеренная корреляционная связь между ИЛ-10 и ОЖСС ($r = -0,3$), ферритином ($r = -0,3$), трансферрином ($r = -0,3$). Для ИНФ- γ установлена отрицательная корреляционная связь с СРБ ($r = 0,5$).

Доказана отрицательная умеренная корреляционная связь между ИЛ-10 и ОЖСС ($r = -0,3$), ферритином ($r = -0,3$), трансферрином ($r = -0,3$). Для ИНФ- γ установлена отрицательная корреляционная связь с СРБ ($r = 0,5$).

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой больных без анемии М (LQ–UQ)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	без анемии	
Железо, мкмоль/л	11,7 (6,3–15,1)	8,9 (4,6–11,3)	6,6 (3,4–9,2)	13,9 (10,3–16,9)	$p^1 > 0,05$ $p^2 = 0,04$ $p^3 = 0,003$
ОЖСС, мкмоль/л	53,2 (45,5–57,5)	63,5 (56,7–70)	76,7 (74–83)	61,2 (50,7–67,5)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 = 0,001$
КНТ, %	24,1 (12,8–26,2)	13,9 (7,7–17,2)	8,6 (4,6–12)	23,1 (16,6–27,8)	$p^1 > 0,05$ $p^2 = 0,02$ $p^3 = 0,002$
Ферритин, мкг/л	292,7 (146,1–335,1)	59 (12–92,3)	14 (6,2–15,1)	78,5 (36–90,7)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Трансферрин, г/л	2,2 (1,9–2,5)	2,5 (2,3–2,8)	3,1 (2,9–3,3)	2,4 (2–2,7)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 = 0,001$
СРБ, мг/л	59,4 (10,9–100,2)	36,2 (11,7–48,9)	7,7 (1,7–8,6)	4,6 (1,2–5,8)	$p^1 = 0,00001$ $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
Гепцидин, нг/мл	504,9 (23,5–916,5)	215,7 (8–51,8)	3,4 (1–4)	232 (0,0–858)	$p^1 = 0,03$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
sTfR, нмоль/л	8,6 (3,9–7,1)	6,6 (3,5–6,9)	7 (5,2–8,3)	2,2 (1,5–3,1)	$p^1 = 0,001$ $p^2 = 0,01$ $p^3 = 0,01$

Примечание. $p^{1,2,3}$ — уровень значимости различий показателей между группой контроля и 1-й, 2-й, 3-й группами соответственно.

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа концентрации цитокинов у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой больных без анемии *M (LQ-UQ)*

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	<i>p</i>
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	без анемии	
ИЛ-6, пг/мл	35,8 (2,1–41,1)	16,2 (1,5–17,5)	4,7 (1,5–2,5)	2,7 (1,5–3)	$p^1 = 0,006$ $p^{2,3} > 0,05$
ИЛ-10, пг/мл	7,2 (4–6)	3,7 (3–4)	6,2 (3,5–6)	4 (3–4)	$p > 0,05$
ФНО-α, пг/мл	7,9 (3–4)	5 (3–3)	3,7 (3–4,5)	3 (2–3)	$p > 0,05$
ИЛ-1β, пг/мл	2,4 (2–3)	2,2 (2–2)	2,2 (2–2,5)	2,3 (2–2)	$p > 0,05$
ИНФ-γ, пг/мл	9,8 (8–10)	9,3 (8–10)	9,6 (8–10,5)	8,6 (8–10)	$p > 0,05$

Примечание. $p^{1,2,3}$ — уровень значимости различий показателей между группой контроля и 1-й, 2-й, 3-й группами соответственно.

Таблица 5

Корреляционные связи между концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, показателями гемограммы и обмена железа (*r* — коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Железо	ОЖСС	КНТ	Ферритин	Трансферрин	СРБ
ИЛ-6	–0,3	–0,6	–0,6	–0,3	–0,5	0,5	–0,3	0,5
ИЛ-10	–0,4	–0,4	–0,4	–0,3	–	0,5	–0,3	–
ИНФ-γ	–0,4	–0,3	–	–0,3	–	0,3	–0,3	–
ФНО-α	–0,3	–0,3	–	–0,6	–	0,7	–0,6	–
ИЛ-1β	–	–0,4	–	–0,4	–	0,4	–0,4	–
Гепцидин	–0,5	–0,7	–	–0,6	–	0,6	–0,6	0,3
sTfR	–0,5	–0,7	–0,6	–	–0,5	0,4	–	0,3

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

ная связь с ОЖСС ($r = -0,3$), ферритином и трансферрином ($r = -0,3$). Показана отрицательная корреляционная связь между ФНО-α и ОЖСС ($r = -0,6$), трансферрином ($r = -0,6$) и сильная отрицательная корреляционная связь с ферритином ($r = -0,7$). Для ИЛ-1β продемонстрирована отрицательная умеренная корреляционная связь с ОЖСС, ферритином и трансферрином ($r = -0,4$).

Установлена отрицательная умеренная корреляционная связь между гепцидином и ОЖСС и трансферрином ($r = -0,6$), прямая умеренная корреляционная связь с ферритином ($r = 0,6$) и СРБ ($r = 0,3$). Для sTfR доказана отрицательная умеренная корреляционная связь с железом ($r = -0,6$) и КНТ ($r = -0,5$) и прямая умеренная корреляционная связь с ферритином ($r = 0,4$) и СРБ ($r = 0,3$).

При исследовании влияния цитокинов на концентрацию гепцидина и sTfR получены следующие данные (табл. 6).

Установлена прямая корреляционная связь умеренной силы между концентрациями гепцидина и ИЛ-6 ($r = 0,5$), ИЛ-10 ($r = 0,4$) и ИЛ-1β ($r = 0,3$). Доказана взаимосвязь между концентрациями sTfR и ИЛ-6 ($r = 0,4$), ИЛ-10 ($r = 0,6$), ИНФ-γ ($r = 0,4$) и ИЛ-1β ($r = 0,3$).

Обсуждение

В ходе проведенного обследования АХЗ выявлена у 70 (67%) больных как в виде изолированной формы (39%), так и в сочетании с ЖДА (28%). Только у 33 пациентов диагностирована изолированная ЖДА. Необходимо отметить, что при использовании

Таблица 6

Корреляционные связи между ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-1β, ИНФ-γ, гепцидином и растворимым рецептором трансферрина

Показатель	ИЛ-6	ИЛ-10	ИНФ-γ	ФНО-α	ИЛ-1β
Гепцидин	0,5	0,4	–	–	0,3
sTfR	0,4	0,6	0,4	–	0,3

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

общеклинического анализа крови не всегда представляется возможность дифференцировать АХЗ от ЖДА, так как не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по значениям MCV, MCH, MCHC ($p > 0,05$).

В группе АХЗ показаны наиболее высокие концентрации гепцидина, ферритина, ИЛ-6, что подтверждает ее воспалительный генез [1, 20, 29].

По результатам корреляционного анализа доказано влияние цитокинов на концентрацию гемоглобина и число эритроцитов. Наиболее выраженное влияние на число эритроцитов установлено для ИЛ-10 ($r = -0,4$) и ИНФ-γ ($r = -0,4$), а на концентрацию гемоглобина — для ИЛ-6 ($r = -0,6$), ИЛ-10 ($r = -0,4$), ИЛ-1β ($r = -0,4$). Для ИЛ-6 и ФНО-α показана слабая ($r = -0,3$), но статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь с числом эритроцитов, а для ФНО-α и ИНФ-γ слабая ($r = -0,3$), но статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь

с концентрацией гемоглобина. При этом доказано участие цитокинов в обмене железа посредством действия на концентрацию железа (ИЛ-6, ИЛ-10), КНТ (ИЛ-6), ОЖСС, ферритина и трансферрина (ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β).

Установленное воздействие цитокинов на эритропоэз и обмен железа может реализовываться за счет различных механизмов. Так ФНО- α уменьшает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке через гепцидин-независимый механизм [17]. ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α способствуют усвоению железа макрофагами через опосредованный рецептором трансферрина эндоцитоз с помощью двухвалентного транспортировщика металла-1, а также за счет увеличения поглощения железа лактоферрином и липокалином-2 [18]. Но основным источником железа для макрофагов являются стареющие эритроциты. 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 домен 4 иммуноглобулина Т-клеток и, возможно, CD-44 [19]. Несмотря на то что гепцидин — основной регулятор экспорта железа из клеток [11, 20], доказано, что бактериальные липополисахариды и ИНФ- γ также блокирует транскрипцию ферропортина, тем самым уменьшая экспорт клеточного железа [21]. Также, по данным некоторых ранее выполненных исследований, ИНФ- γ может быть одним из главных цитокинов, индуцирующих апоптоз эритроцитов через радикально-опосредованный механизм [22]. Кроме того, ИНФ- γ подавляет экспрессию рецептора эритропоэтина в эритроидных предшественниках, препятствует их дифференцировке, стимулируя экспрессию фактора транскрипции PU.1, что снижает продолжительность жизни эритроцитов [23].

Также оценивалось влияние гепцидина и sTfR на эритропоэз. В ранее выполненных исследованиях показана ключевая роль гепцидина, ключевого циркулирующего в крови пептида, как связующего звена между воспалением и обменом железа [20]. 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 ревматологических больных [24].

По результатам настоящего исследования доказано влияние гепцидина и sTfR на концентрацию гемоглобина и число эритроцитов у больных ревматологического профиля. Обнаруженная отрицательная взаимосвязь между концентрацией гепцидина, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина подтверждает его супрессорное влияние на выработку клеток эритронона и согласуется с результатами ранее выполненных исследований [25, 26]. Показана роль гепцидина в обмене железа посредством влияния на ОЖСС и трансферрин ($r = -0,6$), ферритин ($r = 0,6$). Для sTfR подтверждена взаимосвязь как с показателями эритропоэза, в частности гемоглобином ($r = -0,7$), эритроцитами ($r = -0,5$),

так и обмена железа, такими как железо ($r = -0,6$), КНТ ($r = -0,5$), ферритин ($r = 0,4$). Выявленная низкая корреляция между sTfR и СРБ подтверждает слабое влияние воспаления на концентрацию sTfR [27]. С другой стороны, отсутствие статистически значимых различий в концентрации sTfR между пациентами трех групп с анемией свидетельствует о низком значении этого показателя для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА и совпадает с результатами некоторых ранее выполненных исследований [28].

При изучении взаимосвязи между цитокинами, гепцидином и sTfR выявленная корреляция между концентрацией гепцидина и ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β свидетельствует о влиянии этих цитокинов на эритропоэз, в том числе и посредством регуляции синтеза гепцидина. Прямая корреляционная связь между концентрациями ИЛ-6 и гепцидина подтверждает стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез основного регулятора обмена железа и полностью согласуется с результатами ранее выполненных исследований [11, 29].

Установленная корреляционная связь между sTfR и ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ИЛ-1 β также подтверждает влияние цитокинов на концентрацию этого регулятора обмена железа.

Заключение

Полученные результаты подтверждают сложный, многокомпонентный патогенез анемии у больных с ревматологической патологией, являющейся частным случаем АХЗ. В развитии этой анемии имеют значение изменения в обмене железа, увеличение концентрации гепцидина и нарушение эритропоэза, в том числе и вследствие влияния цитокинов. На основании анализа ранее выполненных исследований определяется третий важный фактор патогенеза АХЗ — уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина [30].

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 и у больных ревматического профиля. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения как патогенеза и классификации АХЗ, так и повышения эффективности ее терапевтической коррекции, в том числе препаратами таргетного действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *New Engl. J. Med.* 2005;352:1011–1023. DOI:10.1056/NEJMra041809.

2. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: *Практическая медицина*. 2018:336. [Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. Hematology Tutorial. M.: *Practical medicine*. 2018:336. (in Russian)]
3. Poggiali E., Migone De Amicis M. et al. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur. J. Int. Med.* 2014;25:12–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011
4. 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(7A):50S–7S.
5. *Анемии*. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:256. [*Anemias*. Ed. O.A. Rukavitsyna. 2nd ed., reprint. and additional. M.: GEOTAR-Media, 2016:256. (in Russian)]
6. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015:143–149. [*Hematology: national guidelines*. Edited by O.A. Rukavitsyn, Moscow: GEOTAR-Media, 2015:143–149. (in Russian)]
7. Han C., Rahman M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2007;34:2177–2182.
8. Gomollon F., Gisbert J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:4659–4665.
9. Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007;21:907–27.
10. 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- α antibody therapy. *Blood*. 2002;100:474–482.
11. 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. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53. [Sahin V.T., Macanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic diseases: features of pathogenesis and possibilities of therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53. (in Russian)]
12. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009;38:382–388.
13. Chan F.K., Cryer B., Goldstein J.L. et al. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J. Rheumatol.* 2010;37:167–174.
14. Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int. J. Cardiol.* 2007;115:77–78.
15. 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;63:3672–3680.
16. Worwood M., May A. *Iron deficiency anemia and iron overload*. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA (eds). *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2011:175–200.
17. 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):4276–4283.
18. 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.
19. Miyanishi M., Tada K., Koike M. et al. Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature*. 2007;450(7168):435–439.
20. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012;1823(9):1434–1443.
21. Guida C., Altamura S., Klein F.A. et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferrremia. *Blood*. 2015;125(14):2265–2275.
22. Dallaglio G., Means R.T. Jr. Effects of oxidative stress on human erythroid colony formation: Modulation by gamma-interferon. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;141(6):395–400.
23. Libregts S.F., Gutierrez L., de 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.
24. 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;25:155–160.
25. Delaby C., Deybach J.C., Beaumont C. Hepcidin and iron metabolism. *Rev. Med. Interne*. 2007;28:510–512.
26. Гордиенко А.В., Сахин В.Т., Крюков Е.В. и др. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;63(3):91–94. [Gordienko A.V., Sahin V.T., Kryukov E.V. et al. The significance of iron, hepcidin, and soluble transferrin receptor metabolism in the pathogenesis of anemia in patients suffering from malignant neoplasms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;63(3):91–94. (in Russian)]
27. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003;101(10):4148–4154.
28. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*. 2011;78:131–137.
29. 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;113:1271–1278.
30. 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. *International Urology and Nephrology*. 2011;43:835–840. DOI: 10.1007/s11255-010-9805-9.

Поступила 27.05.2020