Clinical oncohematology. 2019;12(3):344–9

Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации

В.Т. Сахин[1], Е.Р. Маджанова[1], Е.В. Крюков[3], А.В. Сотников[2], А.В. Гордиенко[2], С.П. Казаков[3], О.А. Рукавицын[3]

[1] ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, ул. Маштакова, д. 4, Московская область, Подольск, Российская Федерация, 142110

[2] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

[3] ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить влияние гепцидина, растворимого рецептора трансферрина (sTfR), цитокинов на обмен железа и развитие анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями; на основании полученных данных предложить рабочий вариант классификации анемии при хронических заболеваниях (АХЗ) по ведущему патогенетическому фактору.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента со II–IV стадией злокачественных новообразований. Больных с анемией было 41 (34 мужчины, 7 женщин, средний возраст 67,1 ± 9,9 года), без анемии — 22 (17 мужчин, 5 женщин, средний возраст 60,2 ± 14,9 года). Выполнен сравнительный анализ показателей обмена железа, С-реактивного белка (СРБ), гепцидина, sTfR, а также провоспалительных (интерлейкин-6 [ИЛ-6], фактор некроза опухолей α [ФНО-α]) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у больных со злокачественными (солидными) новообразованиями с анемией и без нее. Проведен корреляционный анализ между ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, гепцидином, sTfR и показателями гемограммы.

Результаты. У больных с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкие концентрации железа, общей железосвязывающей способности (ОЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α ($p < 0,05$). Показано негативное влияние на уровень эритроцитов ИЛ-6 ($r = –0,58$), ФНО-α ($r = –0,32$), гепцидина ($r = –0,57$). Установлена отрицательная взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и ИЛ-6 ($r = –0,57$), ИЛ-10 ($r = –0,64$), ФНО-α

Clinical oncohematology. 2019;12(3):344–9

Anemia of Chronic Disease: Key Mechanisms of Pathogenesis in Patients with Malignancies and Feasible Classification Approaches

VT Sakhin[1], ER Madzhanova[1], EV Kryukov[3], AV Sotnikov[2], AV Gordienko[2], SP Kazakov[3], OA Rukavitsyn[3]

[1] 1586 Military Clinical Hospital, 4 Mashtakova str., Moscow Region, Podolsk, Russian Federation, 142110

[2] SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

[3] NN Burdenko Central Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya sq., Moscow, Russian Federation, 105229

ABSTRACT

Aim. To study the effect of hepcidin, soluble transferrin receptor (sTfR), and cytokines on iron metabolism and occurrence of anemia in patients with malignancies and to propose, on this basis, a draft classification of anemia of chronic disease (ACD) based on the major pathogenic factor.

Materials & Methods. The trial included 63 patients with malignancies of stage II/IV: 41 patients with anemia (34 men, 7 women, mean age 67.1 ± 9.9 years), 22 patients without anemia (17 men, 5 women, mean age 60.2 ± 14.9 years). Comparative analysis was based on the values of iron metabolism, C-reactive protein (CRP), hepcidin, sTfR, as well as pro-inflammatory (interleukin-6 [IL-6], tumour necrosis factor α [TNF-α]) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in solid malignancy patients with and without anemia. The correlation analysis between IL-6, IL-10, TNF-α, hepcidin, sTfR, and blood count was performed.

Results. Compared with the control group patients with anemia show lower levels of iron concentration, total iron-binding capacity (TIBC), and percent transferrin saturation (TSAT), as well as higher level of CRP, hepcidin, sTfR, IL-6, IL-10, and TNF-α ($p < 0.05$). IL-6 ($r = –0.58$), TNF-α ($r = –0.32$), and hepcidin ($r = –0.57$) proved to negatively affect erythrocyte level. A negative correlation was established between hemoglobin concentration and IL-6 ($r = –0.57$), IL-10 ($r = –0.64$), TNF-α ($r = –0.65$), hepcidin ($r = –0.3$), and sTfR ($r = –0.57$). A correlation was identified between concentrations of hepcidin and IL-6 ($r = 0.58$), IL-10 ($r = 0.33$), TNF-α ($r = –0.4$), as well as between concentrations of sTfR and IL-10 ($r = 0.58$), TNF-α ($r = –0.53$). A relationship was identified between IL-6 concentration and iron status ($r = –0.38$),

© 2019 практическая медицина

(*r* = –0,65), гепцидина (*r* = –0,3), sTfR (*r* = –0,57). Выявлена корреляция между концентрациями гепцидина и ИЛ-6 (*r* = 0,58), ИЛ-10 (*r* = 0,33), ФНО-α (*r* = –0,4), а также между концентрациями sTfR и ИЛ-10 (*r* = 0,58), ФНО-α (*r* = –0,53). Установлена взаимосвязь между концентрацией ИЛ-6 и уровнями железа (*r* = –0,38), ОЖСС (*r* = –0,56), КНТ (*r* = –0,31), ферритина (*r* = 0,56), трансферрина (*r* = –0,72), СРБ (*r* = 0,86); между концентрациями ИЛ-10 и железа (*r* = –0,63), КНТ (*r* = –0,67), трансферрина (*r* = –0,7), ферритина (*r* = 0,55), СРБ (*r* = 0,65), ОЖСС (*r* = –0,71). Показано наличие корреляции между уровнями ФНО-α и ОЖСС (*r* = –0,36), трансферрина (*r* = –0,5).

Заключение. Описан многокомпонентный патогенез анемии у больных со злокачественными новообразованиями. Важное значение имеют дефицит железа и нарушение эритропоэза. Предложен рабочий вариант классификации АХЗ на основании ведущего патогенетического фактора развития анемии (АХЗ с преимущественным дефицитом железа, АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина).

Ключевые слова: рак, анемия, обмен железа, интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухолей α, гепцидин, растворимый рецептор трансферрина.

Получено: 21 января 2019 г.
Принято в печать: 18 июня 2019 г.

Для переписки: Валерий Тимофеевич Сахин, канд. мед. наук, ул. Маштакова, д. 4, Московская область, Подольск, Российская Федерация, 142110; тел.: +7(916)314-31-11; e-mail: SahinVT@yandex.ru

Для цитирования: 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.

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349

TIBC (*r* = –0.56), TSAT (*r* = –0.31), ferritin (*r* = 0.56), transferrin (*r* = –0.72), CRP (*r* = 0.86) as well as between concentrations of IL-10 and iron (*r* = –0.63), TSAT (*r* = –0.67), transferrin (*r* = –0.7), ferritin (*r* = 0.55), CRP (*r* = 0.65), TIBC (*r* = –0.71). A correlation between the levels of TNF-α and TIBC (*r* = –0.36), transferrin (*r* = –0.5) was confirmed.

Conclusion. The paper deals with multi-factorial pathogenesis of anemia in patients with malignancies. Most important factors are iron deficiency and erythropoietic disorder. A draft ACD classification based on the major pathogenic factor of anemia (ACD with dominating iron deficiency, ACD with impaired regulatory mechanism of erythropoiesis, and ACD with insufficient erythropoietin production) is proposed.

Keywords: cancer, anemia, iron metabolism, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, hepcidin, soluble transferrin receptor.

Received: January 21, 2019
Accepted: June 18, 2019

For correspondence: Valerii Timofeevich Sakhin, MD, PhD, 4 Mashtakova str., Moscow Region, Podolsk, Russian Federation, 142110; Tel.: +7(916)314-31-11; e-mail: SahinVT@yandex.ru

For citation: Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Anemia of Chronic Disease: Key Mechanisms of Pathogenesis in Patients with Malignancies and Feasible Classification Approaches. Clinical oncohematology. 2019;12(3):344–9 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349

ВВЕДЕНИЕ

Анемия при хронических заболеваниях (АХЗ), или анемия хронического воспаления, занимает 2-е место в мире по распространенности после железодефицитной анемии [1–3], а также это самая частая анемия у госпитализированных пациентов [4]. Приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения (например, от 30 до 90 %), однако можно предположить, что этот показатель может достигать и 100 % в случаях длительного лечения основного заболевания, т. е. злокачественной опухоли. Показано увеличение распространенности АХЗ до 77 % у пожилых людей [2, 5]. Об АХЗ можно думать при наличии у пациента длительно текущего инфекционно-воспалительного, опухолевого или аутоиммунного процесса. Патогенез такой анемии имеет сложный и многофакторный характер. В основе его лежит нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественниц эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухолей, интерлейкины), а также нарушения в метаболизме железа [6, 7]. Анемия существенно ухудшает течение патологических процессов, с которыми сочетается [8, 9]. Она способствует снижению работоспособности, функциональной активности, когнитивной функции [10] и ухудшает показатели выживаемости [11]. От эффективного лечения анемии зависит время нормализации состояния больного, успех в терапии других заболеваний.

Анемия, развивающаяся у пациентов со злокачественными новообразованиями, является одним из частных случаев АХЗ, имеет сложный, многокомпонентный патогенез [12, 13], существенно ухудшает эффективность противоопухолевого лечения и выживаемость [11]. Патогенез анемии у этой категории пациентов включает в себя такие факторы, как острая или хроническая кровопотеря вследствие повреждения опухолью окружающих тканей, метастатическая инфильтрация костного мозга с угнетением эритропоэза, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты,

гемолиз, почечная недостаточность [12, 13]. Кроме того, имеются исследования, в которых показано значение развития дефицита железа и повышенного образования провоспалительных цитокинов в патогенезе анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями [2, 14–16]. Недостаточно изученной остается роль в развитии анемии у больных со злокачественными новообразованиями таких показателей, как растворимый рецептор трансферрина (sTfR) и гепцидин — основной циркулирующий в крови регулятор всасывания железа и его распределения в тканях [6, 17].

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

Цель исследования — изучить влияние гепцидина, sTfR, цитокинов на обмен железа и развитие анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями; на основании полученных данных предложить рабочий вариант классификации АХЗ по ведущему патогенетическому фактору.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 пациента: 41 — с анемией (34 мужчины, 7 женщин, средний возраст 67,1 ± 9,9 года) и 22 — без нее (17 мужчин, 5 женщин, средний возраст 60,2 ± 14,9 года) — со II–IV стадией злокачественных новообразований, лечившихся с 2016 по 2017 г. в ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России. Распределение пациентов по нозологиям: 13 — рак желудка, 1 — рак пищевода, 3 — рак двенадцатиперстной кишки, 1 — меланома, 12 — рак толстой кишки, 10 — рак прямой кишки, 9 — рак молочной железы, 3 — рак яичников, 2 — без выявленного первичного источника, 7 — рак легкого, 2 — рак поджелудочной железы. Из 63 пациентов у 46 рак диагностирован впервые, у 11 — развились рецидивы опухоли после комбинированного лечения (хирургического и лекарственного противоопухолевого), у 6 — имели место рецидивы только после хирургического лечения.

У всех пациентов определяли в крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также выполняли расчет эритроцитарных индексов. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референсные значения (р.зн.) составляли: для MCV (средний объем эритроцита) — 80–100 фл, для MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) — 27–31 пг, для MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) — 300–380 г/л, для гематокрита — 44–48 % у мужчин и 36–42 % у женщин.

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

Исследование уровня провоспалительного (интерлейкин-6 [ИЛ-6]) и противовоспалительного (интерлейкин-10 [ИЛ-10]) цитокинов, фактора некроза опухолей α (ФНО-α) выполнялось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Концентрация sTfR изучалась на анализаторе ACCESS (BeckmanCoulter, США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре Charit («Пробанауч-прибор», Россия).

Статистический анализ

Для исследуемых показателей рассчитывали среднее (M) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Статистическую значимость различий между исследуемыми выборками определяли с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми в рассматриваемых выборках при значении $p < 0,05$. 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что пациенты с анемией в сравнении с пациентами без нее имели более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, MCH и MCHC ($p < 0,05$). Уровни лейкоцитов, тромбоцитов, MCV в исследуемых группах не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$) (табл. 1).

У пациентов с анемией в сравнении с пациентами контрольной группы 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 отличий ($p > 0,05$) (табл. 2).

У пациентов с анемией в сравнении с пациентами без таковой выявлены более высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α ($p < 0,05$) (табл. 3).

Выявлена отрицательная корреляция умеренной силы между концентрацией ИЛ-6 и числом эритроцитов ($r = –0,58$), концентрацией гемоглобина ($r = –0,57$), гематокрита ($r = –0,52$), прямая корреляция умеренной силы с числом лейкоцитов ($r = 0,42$). Между концентрацией ИЛ-6 и числом тромбоцитов, MCV, MCH, MCHC установлены слабые взаимосвязи ($r < 0,3$) (табл. 4).

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови у пациентов с анемией и без таковой

Показатель	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии	*p*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	10,2 (6,6–12,9)	7,5 (6,1–8,7)	> 0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,6 (3,2–4,0)	4,6 (4,3–5,1)	< 0,05
Гемоглобин, г/л	96,5 (87–109)	135,7 (125,0–151,5)	< 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	369,9 (239–493)	322,8 (259,5–349,5)	> 0,05
Гематокрит, %	30,1 (26,9–33,8)	40,0 (36,5–44,5)	< 0,05
MCV, фл	84,4 (75,7–90,7)	86,6 (81,6–91,3)	> 0,05
MCH, пг	26,9 (24,8–29,0)	29,4 (27,2–31,6)	< 0,05
MCHC, г/л	318,8 (302,5–331,0)	338,8 (327,5–350,0)	< 0,05

Данные приведены в виде среднего (межквартильного интервала).
MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцита.

Таблица 2. Показатели обмена железа и СРБ у пациентов с анемией и без таковой

Показатель	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии	*p*
Железо, мкмоль/л	5,5 (2,9–7,7)	10,9 (7,9–14,7)	< 0,05
ОЖСС, мкмоль/л	50,2 (39,0–60,0)	64,2 (55,5–73,0)	< 0,05
КНТ, %	11,4 (5,1–14,3)	17,7 (12,5–23,7)	< 0,05
Ферритин, мкг/л	308,2 (38,8–559,9)	188,3 (36,1–303,4)	> 0,05
Трансферрин, г/л	2,2 (1,6–2,7)	2,3 (1,7–2,6)	> 0,05
СРБ, мг/л	103,7 (32,1–155,0)	34,5 (9,3–65,7)	< 0,05
Гепцидин, нг/мл	47,8 (50,0–57,8)	33,6 (21,1–50,0)	< 0,05
sTfR, нмоль/л	30,7 (16,4–63,3)	17,3 (14,9–19,2)	< 0,05

Данные приведены в виде среднего (межквартильного интервала).
СРБ — С-реактивный белок; sTfR — растворимый рецептор трансферрина; КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность.

Таблица 3. Концентрация цитокинов в плазме у пациентов с анемией и без таковой

Показатель	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии	*p*
ИЛ-6	41,5 (3,85–31,1)	7,09 (0–9,3)	< 0,05
ИЛ-10	18,3 (4,5–24,4)	0,9 (0,3–5,1)	< 0,05
ФНО-α	58,6 (36,1–81,1)	8,25 (1,3–13,6)	< 0,05

Данные приведены в виде среднего (межквартильного интервала).
ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — фактор некроза опухолей α.

Установлена отрицательная корреляция умеренной силы между концентрацией ИЛ-10 и гемоглобина (r = –0,64), гематокрита (r = –0,32), сильная отрицательная связь с MCHC (r = –0,71). Между концентрацией ИЛ-10 и числом эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, MCV, MCH наблюдались слабые корреляции (r < 0,3) (см. табл. 4).

Показана отрицательная корреляция умеренной силы между концентрацией ФНО-α и числом эритроцитов (r = –0,32), тромбоцитов (r = –0,64), гемоглобином (r = –0,65), гематокритом (r = –0,34), MCHC (r = –0,37), прямая связь умеренной силы с числом лейкоцитов (r = 0,39). Между концентрацией ФНО-α и уровнями MCV, MCH установлены слабые корреляции (r < 0,05).

Кроме того, выявлена отрицательная связь между концентрацией гепцидина и гемоглобина (r = –0,3), числом эритроцитов (r = –0,57), гематокрита (r = –0,35). Между концентрацией гепцидина и числом лейкоцитов, тромбоцитов, MCV, MCH, MCHC установлены слабые корреляции (r < 0,03).

Продемонстрирована отрицательная корреляция умеренной силы между концентрацией sTfR и гемоглобина (r = –0,57), гематокрита (r = –0,49), MCV (r = –0,39), MCH (r = –0,44), слабая корреляция с числом эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, MCHC (r < 0,03) (см. табл. 4).

Изучалось влияние цитокинов на гепцидин и sTfR. Установлена прямая корреляция умеренной силы между концентрациями гепцидина и ИЛ-6 (r = 0,58), ИЛ-10 (r = 0,33) и отрицательная — с концентрацией ФНО-α (r = –0,4). Доказана взаимосвязь между концентрациями sTfR и ИЛ-10 (r = 0,58), ФНО-α (к = –0,53) и слабая корреляция между концентрациями sTfR

Таблица 4. Корреляции между концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, гепцидина, sTfR и показателями гемограммы (коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты	Тромбоциты	Гематокрит	MCV	MCH	MCHC
ИЛ-6	–0,58	–0,57	0,42	–0,09	–0,52	0,14	0,05	–0,18
ИЛ-10	–0,21	–0,64	0,00	0,00	–0,32	–0,07	–0,28	–0,71
ФНО-α	–0,32	–0,65	0,39	–0,64	–0,34	–0,14	–0,08	–0,37
Гепцидин	–0,57	–0,3	0,07	–0,12	–0,35	–0,16	–0,13	0,04
sTfR	–0,2	–0,57	0,02	0,05	–0,49	–0,39	–0,44	–0,21

ПРИМЕЧАНИЕ. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы (p < 0,05).
MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцита; sTfR — растворимый рецептор трансферрина; ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — фактор некроза опухолей α.

Таблица 5. Корреляции между ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, гепцидином и показателями обмена железа (коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Гепцидин	sTfR	Железо	ОЖСС	КНТ	Ферритин	Трансферрин	СРБ
ИЛ-6	0,58	0,1	–0,38	–0,56	–0,31	0,56	–0,72	0,86
ИЛ-10	0,33	0,58	–0,63	–0,71	–0,67	0,55	–0,7	0,65
ФНО-α	–0,4	–0,53	–0,1	–0,36	0,07	–0,28	–0,5	–0,25

ПРИМЕЧАНИЕ. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы (p < 0,05).
СРБ — С-реактивный белок; sTfR — растворимый рецептор трансферрина; ИЛ — интерлейкин; КНТ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность; ФНО-α — фактор некроза опухолей α.

и ИЛ-6 (r < 0,03). Исследовалось влияние цитокинов на показатели обмена железа. Для концентрации ИЛ-6 установлено наличие отрицательной корреляции умеренной силы с концентрацией железа (r = –0,38) и ферритином (r = 0,56), ОЖСС (r = –0,56), КНТ (r = –0,31), сильная корреляция с концентрацией трансферрина (r = –0,72) и СРБ (r = 0,86). Для концентрации ИЛ-10 установлена отрицательная взаимосвязь умеренной силы с концентрациями железа (r = –0,63), трансферрина (r = –0,7), КНТ (r = –0,67), прямая связь умеренной силы с концентрацией ферритина (r = 0,55), СРБ (r = 0,65) и сильная отрицательная корреляция с ОЖСС (r = –0,71), концентрацией трансферрина (r = –0,7). Показана отрицательная корреляция умеренной силы между концентрацией ФНО-α и ОЖСС (r = –0,36), трансферрином (r = –0,5), слабая связь между концентрацией ФНО-α и железа, ферритином, СРБ, КНТ (r < 0,03) (табл. 5).

В результате проведенного нами исследования у больных со злокачественными опухолями диагностирована преимущественно анемия легкой степени тяжести. Уменьшение уровня железа и КНТ в сочетании с повышенной концентрацией ферритина свидетельствует о развитии функционального дефицита железа. Такое соотношение показателей указывает на достаточное количество железа в депо и невозможность его высвобождения для синтеза гемоглобина.

Повышение концентрации гепцидина и sTfR у пациентов с анемией подтверждает их значение в ее патогенезе. Обнаруженная отрицательная взаимосвязь между концентрацией гепцидина, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина подтверждает его супрессорное влияние на выработку клеток эритрона. Это полностью согласуется с результатами ранее выполненных исследований, в которых изучался механизм действия гепцидина [6]. Показана отрицательная корреляция между концентрациями sTfR и гемоглобина. Выявленная взаимосвязь в сочетании с более высоким уровнем sTfR у больных с анемией в сравнении с контрольной группой без анемии свидетельствует о компенсаторном характере этих изменений вследствие развивающегося дефицита железа [18].

У пациентов с анемией в сравнении с пациентами без нее выявлены более высокие концентрации провоспалительных (ИЛ-6, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Обнаруженная отрицательная взаимосвязь между исследуемыми цитокинами, эритроцитами и гемоглобином указывает на участие исследуемых цитокинов в развитии анемии у больных со злокачественными новообразованиями. ИЛ-10, будучи противовоспалительным цитокином, повышается у больных с анемией в ответ на имеющееся воспаление, о чем свидетельствует выявленная прямая корреляция между ним и показателями острой фазы (ферритин, СРБ). ФНО-α способствует уменьшению концентрации гемоглобина и уровня эритроцитов за счет проапоптотического эффекта в отношении клеток-предшественниц эритропоэза — эритроидных бурстобразующих и колониеобразующих единиц. ФНО-α также снижает экспрессию рецептора эритропоэтина и нарушает синтез эритропоэтина, тем самым ингибируя его активность [19]. На основании ранее выполненных исследований предполагается, что ИЛ-6 является наиболее важным цитокином, опосредующим развитие АХЗ [20]. Он служит индуктором транскрипции ферритина и, кроме того, угнетает эритропоэз через другие пути, не участвующие в ингибировании абсорбции и усвоения железа [20].

В связи с выявленной корреляцией между концентрацией цитокинов, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина также выполнялись исследования, уточняющие механизм влияния цитокинов на развитие анемии. Для этого определяли наличие взаимосвязи между концентрациями исследуемых цитокинов и гепцидина, sTfR, показателями обмена железа. Установленные отрицательные корреляции между концентрациями ИЛ-6, ФНО-α и железа, трансферрина, ОЖСС, КНТ свидетельствуют о негативном влиянии ИЛ-6 и ФНО-α на обмен железа, проявляющемся в уменьшении его концентрации в плазме. Выявленная отрицательная корреляция между концентрациями ИЛ-10 и железа, трансферрина, КНТ, ОЖСС подтверждает значение ИЛ-10 в обмене железа и свидетельствует о его компенсаторном увеличении в ответ на уменьшение концентрации железа в плазме. Показанная корреляция между концентрациями гепцидина и ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α говорит о том, что эти цитокины влияют на обмен железа, в т. ч. и посредством регуляции синтеза гепцидина. Прямая взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и гепцидина подтверждает стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез основного регулятора обмена железа. Подобным же эффектом характеризуется ИЛ-22 и активин В [21]. Выявленная взаимосвязь между концентрациями гепцидина и ИЛ-10 указывает на повышение ИЛ-10 в ответ на высокий уровень гепцидина. Сходные результаты продемонстрированы в исследовании P. Huang и соавт. [22]. Значимой представляется наличие отрицательной корреляции между концентрациями ФНО-α и гепцидина. Несмотря на свою провоспалительную роль, ФНО-α оказывает негативное влияние на синтез гепцидина и является своего рода антагонистом ИЛ-6. Полученные результаты согласуются с ранее выполненными исследованиями [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные взаимосвязи свидетельствуют о сложном, многокомпонентном патогенезе анемии у больных со злокачественными новообразованиями, являющейся частным случаем АХЗ. В развитии этой анемии имеет значение нарастающие дефицит железа и нарушение эритропоэза. Кроме того, на основании анализа ранее выполненных исследований также можно определить третий важный фактор патогенеза АХЗ — уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина [24, 25]. Это исследование следует считать продолжением ранее опубликованной нами работы, в которой показано наличие функционального дефицита железа у пациентов со злокачественными новообразованиями, установлено значение ИЛ-6, ИЛ-10 в его патогенезе [16]. В настоящей работе у большего числа пациентов также изучено влияние ФНО-α, гепцидина, sTfR на развитие

АХЗ. Исследована корреляция между цитокинами и показателями обмена железа, в т. ч. гепцидином и sTfR. В связи с этим мы предлагаем рабочий вариант классификации АХЗ на основании выделения основного патогенетического фактора анемии:

1) АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
2) АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
3) АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуализированному лечению АХЗ. Требуются дальнейшие исследования для уточнения как патогенеза, так и классификации АХЗ, а также для повышения эффективности ее терапевтической коррекции.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова.
Анализ и интерпретация данных: В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: О.А. Рукавицын.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002;16(2):87–96. doi: 10.1054/blre.2002.0193.

2. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/nejmra041809.

3. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep. 2003;2(2):116–21.

4. Poggiali E, De Amicis MM, Motta I, et al. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. Eur J Int Med. 2014;25(1):12–17. doi: 10.1016/j.ejim.2013.07.011.

5. 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.

6. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012;1823(9):1434–43. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.

7. McCranor BJ, Kim MJ, Cruz NM, 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.

8. Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.

[Rukavitsyn OA, ed. Anemii. (Anemias.) 2nd revised edition. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016. 256 p. (In Russ)]

9. 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.

[Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible 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 Russ)]

10. 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.

11. Waters JS, O'Brien MER, Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol. 2002;20(2):601–3. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.601.

12. Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. Med Oncol. 2008;25(1):12–21. doi: 10.1007/s12032-007-9000-8.

13. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–9.

[Rukavitsyn OA, ed. Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo. (Hematology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. pp. 143–9. (In Russ)]

14. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S, et al. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. Support Care Cancer. 2010;19(2):261–9. doi: 10.1007/s00520-010-0812-2.

15. Maccio A, Madeddu C, Massa D, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. Blood. 2005;106(1):362–7. doi: 10.1182/blood-2005-01-0160.

16. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):514–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518.

[Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors. Clinical oncohematology. 2017;10(4):514–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518. (In Russ)]

17. Park S, Jung CW, Kim K, et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. Oncotarget. 2015;6(40):42803–12. doi: 10.18632/oncotarget.5658.

18. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. Crit Rev Clin Lab Sci. 2010;47(5–6):213–28. doi: 10.3109/10408363.2010.550461.

19. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. FASEB J. 1989;3(5):1637–43.

20. Raj DSC. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. Sem Arthritis Rheum. 2009;38(5):382–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006.

21. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood. 2006;108(9):3204–9. doi: 10.1182/blood-2006-06-027631.

22. Huang P, Wang J, Lin X, et al. Effects of IL-10 on iron metabolism in LPS-induced inflammatory mice via modulating hepcidin expression. Eur Rev MedPharmacol Sci. 2017;21(15):3469–75.

23. Shanmugam NKN, Ellenbogen S, Trebicka E, et al. Tumor necrosis factor α inhibits expression of the iron regulating hormone hepcidin in murine models of innate colitis. PLoS One. 2012;7(5):e38136. doi: 10.1371/journal.pone.0038136.

24. De Lurdes Cabrita AA, 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. Int Urol Nephrol. 2011;43(3):835–40. doi: 10.1007/s11255-010-9805-9.

25. Nazemian F, Karimi G, Moatamedi M, et al. Effect of silymarin administration on TNFalpha serum concentration in peritoneal dialysis patients. Phytother Res. 2010;24(11):1654–7. doi: 10.1002/ptr.3175.