



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.4.003>



Сахин В.Т.¹, Крюков Е.В.², Казаков С.П.^{3,4}, Сотников А.В.², Гордиенко А.В.²,
Заварцев М.А.³, Смирнова В.А.⁵, Рукавицын О.А.³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневого Минобороны России, Москва, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

³ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Особенности секреции гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в зависимости от типа анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А.; сбор, анализ данных – Сахин В.Т., Казаков С.П., Смирнова В.А., Заварцев М.А.; подготовка рукописи – Сахин В.Т., Заварцев М.А., Крюков Е.В., Рукавицын О.А.; окончательное одобрение рукописи – Рукавицын О.А., Крюков Е.В.

Подана: 19.08.2022

Принята: 28.10.2022

Контакты: SahinVT@yandex.ru

Резюме

Цель. Сравнить секрецию гепцидина и растворимого рецептора трансферрина (sTfR – Soluble Transferrin Receptor) у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний (АХЗ), железодефицитной анемией (ЖДА) и сочетанием этих двух типов анемий. Оценить наличие взаимосвязей между гепцидином, растворимым рецептором трансферрина, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина.

Материалы и методы. Обследованы 106 пациентов со II–IV стадиями солидных злокачественных новообразований: 84 – с анемией (55 мужчин, 29 женщин, $67,1 \pm 9,9$ года), 22 – без анемии (17 мужчин, 5 женщин, средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года). Распределение по нозологии: 21 – рак желудка, 2 – рак пищевода, 5 – рак двенадцатиперстной кишки, 3 – меланома, 20 – рак толстой кишки, 17 – рак прямой кишки, 13 – рак молочной железы, 5 – рак яичников, 3 – без выявленного источника, 11 – рак легкого, 6 – рак поджелудочной железы. В соответствии с критериями Van Santen and Worwood путем определения коэффициента насыщения трансферрина (КНТ), концентраций ферритина, С-реактивного протеина (СРБ) пациенты распределены на 4 группы: 1-я группа – пациенты с АХЗ, 31 (20/11) человек

(гемоглобин 99,2 [IQR 87–118], эритроциты 3,5 [IQR 3,1–3,9], КНТ 19,9 [IQR 12,6–22], ферритин 443,4 [IQR 361,9–574,9], СРБ 137,1 [IQR 89,7–155,2]); 2-я группа – АХЗ/ЖДА, 28 (18/10) пациентов (гемоглобин 111 [IQR 91–128], эритроциты 4,02 [IQR 3,3–4,5], TSI 12,7 [IQR 7,4–20,5], ферритин 220,5 [IQR 102,7–370,6], СРБ 53,4 [IQR 14,5–64,5]); 3-я группа – ЖДА, 25 (17/8) пациентов (гемоглобин 107 [IQR 96,5–121,5], эритроциты 4,1 [IQR 3,7–4,5], TSI 7,3 [IQR 4,2–12,5], ферритин 19,3 [IQR 10–24,1], СРБ 14 [IQR 6,6–23,9]); 4-я группа (контрольная) – 22 пациента без анемии (гемоглобин 135,3 [IQR 125–150], эритроциты 4,4 [IQR 3,9–4,9], КНТ 16,8 [IQR 12,4–21,6], ферритин 111 [IQR 25,7–189,2], СРБ 11,4 [IQR 3,3–16,8]). Определялись число эритроцитов, уровни гемоглобина на анализаторе «Sysmex XS-500i» (Япония). Концентрации ферритина, СРБ, КНТ исследовались на анализаторе «Olympus Au 480» (Beckman Coulter, США). Концентрация sTfR изучалась на анализаторе ACCESS (Beckman Coulter, США), а концентрация гепцидина – на фотометре «Charity» («Пробанаучприбор», Россия). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела – Уоллиса при уровне значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты. В группе АХЗ отмечались самые высокие концентрации СРБ, ферритина в сравнении с остальными группами ($p < 0,05$). КНТ в группе АХЗ был выше в сравнении с группами ЖДА и АХЗ/ЖДА ($p < 0,05$) и не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$). В группе АХЗ была максимальная концентрация гепцидина (47,3 [IQR 29,7–60,5]) в сравнении с группами АХЗ/ЖДА (34,6 [IQR 26,6–50]) ($p < 0,05$), ЖДА (6,16 [IQR 1,8–10]) ($p < 0,05$) и контрольной группой (23,5 [IQR 4,7–45,4]) ($p < 0,05$). Концентрация sTfR у пациентов с анемией не отличалась ($p > 0,05$) и составила в группе АХЗ 26,1 [IQR 19,8–28,3], в группе АХЗ/ЖДА – 23 [IQR 13,3–21,1], в группе ЖДА – 28,4 [IQR 16,1–34,4], в контрольной группе – 16,8 [IQR 13,7–18,8]. У всех групп с анемией концентрация sTfR больше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Выявлена корреляция между числом эритроцитов и концентрацией гепцидина ($r = -0,57$), а также между концентрацией гемоглобина и sTfR ($r = -0,57$).

Заключение. У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями может встречаться АХЗ, ЖДА, а также их сочетание. Отдельно нужно выделять пациентов с АХЗ, так как эта анемия имеет сложный многофакторный патогенез, один из важных компонентов которого реализуется за счет действия гепцидина и sTfR на эритропоэз. Высокая концентрация гепцидина у пациентов с АХЗ, наличие корреляции между ним и эритроцитами подтверждает его значение в развитии анемии и возможность использования для диагностики АХЗ. Отсутствие различий в концентрации sTfR между пациентами трех групп с анемией свидетельствует о низком значении этого показателя для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Корреляция между sTfR и гемоглобином отражает значение sTfR в патогенезе анемии у пациентов с раком. Механизм и выраженность влияния гепцидина и sTfR на развитие анемии у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями нуждаются в дальнейшем уточнении.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, обмен железа, злокачественные новообразования, гепцидин



Sakhin V.¹, Kryukov E.², Kazakov S.^{3,4}, Sotnikov A.², Gordienko A.², Zavartsev M.³, Smirnova V.⁵, Rukavitsyn O.³

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

³ Main Military Clinical Hospital Named After Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Academic Educational Centre for Translational and Fundamental Medicine Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁵ N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Features of the Secretion of Hepcidin and Soluble Transferrin Receptor Depending on the Type of Anemia in Patients with Malignant Neoplasms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Sakhin V., Kryukov E., Kazakov S., Rukavitsyn O.; data collection and analysis – Sakhin V., Kazakov S., Smirnova V., Zavartsev M.; manuscript preparation – Sakhin V., Zavartsev M., Kryukov E., Rukavitsyn O.; final approval of the manuscript – Rukavitsyn O., Kryukov E.

Submitted: 19.08.2022

Accepted: 28.10.2022

Contacts: SahinVT@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the secretion of hepcidin a soluble transferrin receptor (sTfR) in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic diseases (ACD), iron deficiency anemia (IDA) and an ACD/IDA combination and to investigate their effect on the development of anemia.

Materials and methods. 106 patients with stage II–IV of solid malignant neoplasms were examined: 84 with anemia (55 men, 29 women, 67.1±9.9 year olds), 22 without anemia (17 men, 5 women, 60.2±14.9 year olds). Distribution by nosology: 21 – gastric cancer, 2 – esophageal cancer, 5 – duodenal cancer, 3 – melanoma, 20 – colon cancer, 17 – rectal cancer, 13 – breast cancer, 5 – ovarian cancer, 3 – without an identified source, 11 – lung cancer, 6 – pancreas cancer. According to Van Santen and Worwood criteria, by determining the transferrin saturation index (TSI), ferritin, C-reactive protein (CRP), patients were divided into 4 groups: group 1 – ACD, 31 (20/11 patients (hemoglobin 99.2 [IQR 87–118], erythrocytes 3.5 [IQR 3.1–3.9], TSI 19.9 [IQR 12.6–22], ferritin 443.4 [IQR 361.9–574.9], CRP 137.1 [IQR 89.7–155.2]), group 2 – ACD/IDA, 28 (18/10) patients (hemoglobin 111 [IQR 91–128], erythrocytes 4.02 [IQR 3.3–4.5], TSI 12.7 [IQR 7.4–20.5], ferritin 220.5 [IQR 102.7–370.6], CRP 53.4 [IQR 14.5–64.5]), group 3 – IDA, 25 (17/8) patients (hemoglobin 107 [IQR 96.5–121.5], erythrocytes 4.1 [IQR 3.7–4.5], TSI 7.3 [IQR 4.2–12.5], ferritin 19.3 [IQR 10–24.1], CRP 14 [IQR 6.6–23.9]), group 4 (control) – 22 patients without anemia (hemoglobin 135.3 [IQR 125–150], erythrocytes 4.4 [IQR 3.9–4.9], TSI 16.8

[IQR 12.4–21.6], ferritin 111 [IQR 25.7–189.2], CRP 11.4 [IQR 3.3–16.8]). The number of erythrocytes and hemoglobin levels were determined on a Sysmex XS-500i analyzer (Japan). Ferritin, CRP, TSI concentrations were studied on an Olympus Au 480 analyzer (Beckman Coulter, USA). The sTfR concentration was studied on an ACCESS analyzer (Beckman Coulter, USA), and the hepcidin concentration on a Charity photometer (Probanauchpribor, Russia). The significance of differences between several unrelated groups was determined using the Kruskal – Wallis test at a significance level (p) of less than 0.05. To assess the relationship between the variables, the Spearman correlation coefficient (r) was calculated.

Results. The ACD group had the highest concentrations of CRP, ferritin in comparison with the other groups ($p < 0.05$). The TSI in the ACD group was higher compared to the IDA and ACD/IDA groups ($p < 0.05$), and did not differ from the control group ($p > 0.05$). The ACD group had the maximum concentration of hepcidin (47.3 [IQR 29.7–60.5]) compared with the ACD/IDA group (34.6 [IQR 26.6–50]) ($p < 0.05$), the IDA group (6.16 [IQR 1.8–10]) ($p < 0.05$) and the control group (23.5 [IQR 4.7–45.4]) ($p < 0.05$). The concentration of sTfR in patients with anemia did not differ ($p > 0.05$) and amounted to 26.1 [IQR 19.8–28.3] in ACD, 23 [IQR 13.3–21.1] in ACD/IDA, 28.4 [IQR 16.1–34.4] in IDA, 16.8 [IQR 13.7–18.8] in the control group. In all groups with anemia, the concentration of sTfR was higher compared to the control group ($p < 0.05$). A correlation was found between the number of erythrocytes and the concentration of hepcidin ($r = -0.57$), as well as between the concentration of hemoglobin and sTfR ($r = -0.57$).

Conclusion. Patients with solid malignancies may have IDA, ACD, or a combination of both. ACD should be singled out separately, since it has a multicomponent pathogenesis, one of the leading components of which is realized due to the action of hepcidin and sTfR on erythropoiesis. The high concentration of hepcidin in patients with ACD, the presence of a correlation between it and erythrocytes confirms its importance in the development of anemia and the possibility of using it for the diagnosis of ACD. The absence of differences in the concentration of sTfR between patients of the three groups with anemia indicates a low value of this indicator for the differential diagnosis of ACD and IDA. The correlation between sTfR and hemoglobin reflects the importance of sTfR in the pathogenesis of anemia in cancer patients. The mechanism and severity of the effect of hepcidin and sTfR on the development of anemia in patients with solid malignant neoplasms needs further clarification.

Keywords: anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptor, iron metabolism, malignant neoplasms, hepcidin

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из частых осложнений злокачественных новообразований является развитие анемии, в особенности анемии хронических заболеваний (АХЗ) [1, 2]. При первичном обращении к врачу, еще до начала специфической противоопухолевой терапии, анемия диагностируется более чем у трети пациентов со злокачественными новообразованиями [1]. В большинстве случаев диагностируется анемия легкой



степени, но также может развиваться анемия средней (около 9% пациентов) и даже тяжелой (около 1%) степени [3, 4]. Диагностика анемии, а также ее коррекция необходимы в связи с тем, что развитие анемии у пациентов с раком приводит к снижению работоспособности и функциональной активности, уменьшению когнитивной функции [5], снижению выживаемости [6] и к худшему ответу на проводимую терапию основного заболевания [5]. У этой категории пациентов может развиваться как анемия хронических заболеваний, так и железодефицитная анемия (ЖДА), а также сочетание этих двух типов анемий. АХЗ значительно отличается от железодефицитной анемии по этиологии, патогенезу и методам терапевтической коррекции [4, 7, 8]. Для АХЗ характерен сложный и многофакторный патогенез. К числу факторов, участвующих в развитии АХЗ, относятся усиленное образование провоспалительных цитокинов, угнетающих эритропоэз, нарушение синтеза эритропоэтина и уменьшение чувствительности его тканевых рецепторов, нарушения метаболизма железа, приводящие к развитию функционального дефицита железа [9, 10]. Развитие функционального дефицита железа опосредуется за счет нарушения функционирования оси гепцидин – ферропортин.

Также появляется все большее число исследований, в которых изучается значение растворимого рецептора трансферрина (sTfR – Soluble Transferrin Receptor) в патогенезе АХЗ, а также возможность его использования как биомаркера этой анемии, позволяющего проводить дифференциальную диагностику с железодефицитной анемией [11].

Гепцидин – основной циркулирующий в крови регулятор всасывания железа и распределения его в тканях [9]. Функция гепцидина заключается в блокировании основных путей поступления железа в плазму и реализуется за счет взаимодействия с ферропортином на поверхности клеточной мембраны и последующей индукции его вхождения в цитоплазму и деградации. За счет такого связывания гепцидина с ферропортином снижается скорость экспорта железа из клетки [9].

В отношении sTfR доказана корреляция между ним и интенсивностью синтеза мембранного рецептора трансферрина, что отражает потребность клеток в железе [12]. Результаты исследований, в которых изучалась возможность использования sTfR для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, довольно различаются. В ряде исследований установлено повышение концентрации sTfR только у пациентов с ЖДА при неизменной его концентрации у пациентов с АХЗ [13, 14]. С другой стороны, представлены результаты нескольких исследований, в которых показана низкая диагностическая эффективность sTfR для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА [15–17].

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные о значении гепцидина и sTfR в патогенезе АХЗ и о возможности их использования для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Однако результаты ранее выполненных исследований неоднородны и значительно различаются между собой. Уточнение значения этих компонентов обмена железа в патогенезе АХЗ, а также оценка возможности их использования для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с раком на сегодняшний день представляют собой нерешенную и крайне актуальную клиническую и научную задачу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить секрецию гепцидина и растворимого рецептора трансферрина (sTfR) у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и сочетанием этих двух типов анемий. Оценить наличие взаимосвязей между гепцидином, растворимым рецептором трансферрина и числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 106 пациентов со II–IV стадией солидных злокачественных новообразований в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России и ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России с 2017 по 2021 г. В исследуемые группы включены 84 пациента с анемией (55 мужчин, 29 женщин, $67,1 \pm 9,9$ года), в контрольную группу – 22 пациента без анемии (17 мужчин, 5 женщин, средний возраст $60,2 \pm 14,9$ года). Распределение по нозологии: 21 – рак желудка, 2 – рак пищевода, 5 – рак двенадцатиперстной кишки, 3 – меланома, 20 – рак толстой кишки, 17 – рак прямой кишки, 13 – рак молочной железы, 5 – рак яичников, 3 – без выявленного источника, 11 – рак легкого, 6 – рак поджелудочной железы.

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) [18].

Пациенты с анемией разделены на три группы в зависимости от ведущего патогенетического фактора: 1-я группа – АХЗ, 2-я группа – АХЗ + ЖДА, 3-я группа – ЖДА. Разделение на группы пациентов с анемией проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen and Worwood [19, 20]:

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

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

Во всех четырех группах представлены пациенты, сопоставимые по возрасту и полу, с различными солидными злокачественными новообразованиями.

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-500i» (Япония). Референтные значения (р. зн.) составляли: для MCV (mean corpuscular volume – средний объем эритроцита) – 80–100 фл, для MCH (mean corpuscular hemoglobin – среднее содержание гемоглобина в эритроците) – 27–31 пг, для MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration – средняя концентрация гемоглобина в эритроците) – 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для HCT (гематокрит) – для мужчин 44–48%, для женщин 36–42%.

Определение уровня сывороточного железа (далее – железо) (р. зн. – 8–32 мкмоль/л), общей железосвязывающей способности (ОЖСС, р. зн. – 44–76 мкмоль/л),



Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов, $M \pm m$
Table 1
Characteristics of the examined patients, $M \pm m$

	Все пациенты	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии
Число пациентов	106	84	22
Пол (м/ж)	72/34	55/29	17/5
Возраст, лет	63,65 $\pm$ 12,4	67,1 $\pm$ 9,9	60,2 $\pm$ 14,9
Локализация опухоли, число (%)			
Желудок	21 (19,8)	16 (19)	5 (22,8)
Пищевод	2 (1,9)	2 (2,4)	–
Двенадцатиперстная кишка	5 (4,7)	4 (4,8)	1 (4,5)
Меланома	3 (2,8)	2 (2,4)	1 (4,5)
Толстая кишка	20 (18,8)	15 (17,8)	5 (22,8)
Прямая кишка	17 (16)	16 (19)	1 (4,5)
Молочная железа	13 (12,2)	9 (10,7)	4 (18,2)
Яичники	5 (4,7)	5 (6)	–
Без первичного выявленного источника	3 (2,8)	2 (2,4)	1 (4,5)
Легкие	11 (10,3)	9 (10,7)	2 (9,1)
Поджелудочная железа	6 (5,6)	4 (4,8)	2 (9,1)
Стадия заболевания, число (%)			
I			–
II	33 (31,2)	22 (26,6)	11 (50)
III	31 (29,2)	26 (31,1)	5 (22,7)
IV	42 (39,6)	36 (42,3)	6 (27,3)

ферритина (р. зн. – 20–250 мкг/л), высокочувствительного С-реактивного протеина (СРБ, р. зн. – 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus Au 480» (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» (Diamond Diagnostics, США) на основании инструкции.

Концентрация растворимого рецептора трансферрина (Soluble Transferrin Receptor – sTfR) изучалась на анализаторе ACCESS (Beckman Coulter, США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре «Charity» («Пробанаучприбор», Россия).

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

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкие концентрации гемоглобина, НСТ, МСНС ($p<0,05$). Только у пациентов из группы АХЗ и АХЗ/ЖДА в сравнении с контрольной группой установлено более низкое число эритроцитов ($p<0,05$) и не выявлено межгрупповых различий в отношении MCV, MCH. В группе пациентов с железодефицитной анемией число эритроцитов не отличалось от показателя пациентов без анемии ($p>0,05$), тогда как значения MCV, MCH были значимо ниже в сравнении с контрольной группой.

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

У пациентов с АХЗ отмечена наибольшая концентрация ферритина, гепцидина и СРБ в сравнении с пациентами трех остальных групп ($p<0,05$). У пациентов с АХЗ/ЖДА концентрация СРБ и гепцидина также превышала значения этих параметров в группе пациентов с ЖДА и в контрольной группе ($p<0,05$), тогда как концентрация ферритина больше таковой у пациентов с ЖДА, но не отличалась от контрольной

Таблица 2
Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой, М (LQ–UQ)
Table 2
Comparative analysis of indicators of clinical blood analysis in patients of three groups with anemia with the control group, M (LQ–UQ)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А	
Лейкоциты ($10^9/л$)	9,5 (7,3–10,9)	9,9 (5,2–13,6)	8,6 (6,7–9,2)	7,1 (5,4–8,6)	$p>0,05$
Эритроциты ($10^{12}/л$)	3,5 (3,1–3,9)	4,02 (3,4–4,6)	4,1 (3,7–4,5)	4,5 (3,9–4,9)	$p^1=0,0005$; $p^2=0,02$; $p^3>0,05$
Гемоглобин (г/л)	99,3 (87–118)	111 (91–128)	107 (96,5–121,5)	135,3 (125–150)	$p^1=0,00002$; $p^2=0,003$; $p^3=0,0001$
Тромбоциты ($10^9/л$)	333 (263–377)	343,1 (215–467)	363,5 (290–473)	288,6 (207,5–326)	$p^{1,2,3}>0,05$
НСТ (%)	30,5 (27–33)	33,4 (28,5–39,2)	33,1 (28,2–36,9)	40 (36,5–44,5)	$p^1=0,001$; $p^2=0,008$; $p^3=0,001$
MCV (фл)	84,5 (75,6–91,7)	86 (82,2–92,2)	81,6 (75,1–89,7)	86,6 (81,6–91,3)	$p^1>0,05$; $p^2>0,05$; $p^3=0,007$
MCH (пг)	27,2 (25,3–29,6)	28,1 (25,8–31,3)	26 (24,7–28,1)	29,3 (27,1–31,6)	$p^1>0,05$; $p^2>0,05$; $p^3=0,009$
МСНС (г/л)	321,4 (302–343)	325,5 (313–348,5)	319,1 (303–330)	338 (327,5–350)	$p^1=0,03$; $p^2=0,03$; $p^3=0,01$

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



Таблица 3

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

Table 3

Results of a comparative analysis of indicators of iron metabolism, CRP in patients of three groups with anemia with a control group of patients without anemia, M (LQ–UQ)

Показатель	1-я группа АХЗ	2-я группа АХЗ/ЖДА	3-я группа ЖДА	4-я группа Б/А	p
Железо (мкмоль/л)	8,1 (6,2–10,3)	9,8 (4,1–14,6)	5 (2,8–8,7)	10,1 (7,2–14,6)	$p^1=0,03$; $p^2>0,05$; $p^3=0,001$
ОЖСС (мкмоль/л)	55,2 (44,1–69,7)	57,5 (51–61,8)	73,6 (67,5–81)	65,6 (57–75)	$p^1=0,01$; $p^2>0,05$; $p^3=0,04$
КНТ (%)	19,9 (12,6–22)	15,2 (7,4–21,6)	7,3 (4,2–12,5)	16,1 (9,1–21,6)	$p^1>0,05$; $p^2>0,05$; $p^3=0,003$
Ферритин (мкг/л)	443,4 (361,9–574,9)	309 (128,7–520,4)	19,3 (10–24,1)	158,1 (25,7–236,1)	$p^1=0,0005$; $p^2>0,05$; $p^3=0,0003$
Трансферрин (г/л)	2,1 (1,5–2,7)	2,3 (1,6–2,5)	2,8 (2,6–3,1)	2,4 (1,9–2,9)	$p^1>0,05$; $p^2>0,05$; $p^3=0,02$
СРБ (мг/л)	163,4 (137,3–169,4)	53,4 (14,5–64,5)	17,6 (6,6–29,3)	27 (4,3–34,9)	$p^1=0,0001$; $p^2=0,03$; $p^3>0,05$
sTfR (нмоль/л)	23,9 (19,8–27,4)	25,8 (15,7–26,9)	28,4 (16,1–34,4)	16,8 (13,7–18,8)	$p^1=0,001$; $p^2=0,02$; $p^3=0,01$
Гепцидин (нг/мл)	47,3 (29,7–60,5)	34,6 (26,6–50)	6,1 (1,8–10)	23,5 (4,7–45,4)	$p^1=0,005$; $p^2=0,005$; $p^3=0,003$

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

группы. В группе пациентов с ЖДА в сравнении с тремя другими группами выявлены наименьшие концентрации ферритина и гепцидина ($p<0,05$), что полностью соответствует особенностям патогенеза этой анемии. Для концентрации СРБ между пациентами с ЖДА и пациентами контрольной группы не установлено межгрупповых различий ($p>0,05$).

У пациентов из группы ЖДА в сравнении с контрольной группой и пациентами с АХЗ и АХЗ/ЖДА выявлена наибольшая концентрация трансферрина, ОЖСС и, соответственно, наименьшая концентрация железа, КНТ ($p<0,05$). В группе пациентов с АХЗ концентрация железа и ОЖСС ниже, чем в контрольной группе, тогда как для пациентов с АХЗ/ЖДА не установлено различий по этим показателям с контрольной группой. Как у пациентов с АХЗ, так и у пациентов с АХЗ/ЖДА не показано различий с контрольной группой и между собой в отношении концентрации трансферрина и КНТ ($p>0,05$). Во всех трех группах пациентов с анемией концентрация sTfR превышала значение этого параметра в контрольной группе ($p<0,05$). У пациентов трех групп с анемией не выявлено межгрупповых различий в концентрации sTfR ($p>0,05$).

Таблица 4
Статистически значимые корреляционные связи между растворимым рецептором трансферрина, гепцидином, гемоглобином и эритроцитами
Table 4
Statistically significant correlations between the soluble transferrin receptor, hepcidin and hemoglobin, erythrocytes

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин
sTfR	-0,5	-0,7
Гепцидин	-0,57	-0,3

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

Результаты исследования взаимосвязи между sTfR и эритроцитами, гемоглобином и цитокинами представлены в табл. 4.

Установлена отрицательная корреляционная связь между sTfR, числом эритроцитов ($r = -0,5$) и концентрацией гемоглобина ($r = -0,7$). Для гепцидина показано наличие отрицательной корреляционной связи с числом эритроцитов ($r = -0,57$) и концентрацией гемоглобина ($r = -0,3$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования АХЗ выявлена у 59 (70,2%) пациентов как в виде изолированной формы (36%), так и в сочетании с ЖДА (34,2%). Только у 25 (29,8%) пациентов диагностирована изолированная ЖДА.

Анемия хронических заболеваний имеет многокомпонентный и сложный патогенез, отдельные звенья которого, в том числе гепцидин и растворимый рецептор трансферрина, ранее изучались как в отечественных [7], так и в зарубежных [21–23] исследованиях. В настоящее время гепцидин признан ключевым регулятором обмена железа. Действие гепцидина опосредуется за счет его связывания с последующей интернализацией внутрь клетки и разрушением единственного трансмембранного переносчика железа – ферропортина. В нашем исследовании у пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией хронических заболеваний выявлена максимальная концентрация гепцидина в сравнении с пациентами остальных групп ($p < 0,05$). Максимальные концентрации ферритина и СРБ у пациентов с АХЗ в сравнении с пациентами трех остальных групп ($p < 0,05$) подтверждают воспалительный генез этой анемии и согласуются с результатами ранее выполненных исследований [4, 7, 24]. У пациентов со злокачественными новообразованиями доказана активация воспаления с участием в том числе провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа [7]. Для ИЛ-6 показано наибольшее значение в индукции воспаления в сравнении с остальными цитокинами [7, 10]. Участие ИЛ-6 в активации воспаления опосредуется за счет стимуляции синтеза ферритина, СРБ и гепцидина [25–27].

Не всегда возможно провести дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у пациентов с раком по клиническому анализу крови и по эритроцитарным индексам, так как в ходе исследования нами не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по значениям MCV и MCH ($p > 0,05$). Обнаруженная отрицательная взаимосвязь между гепцидином, эритроцитами и гемоглобином, выявленная максимальная концентрация гепцидина в сочетании с наименьшим числом эритроцитов



у пациентов из группы АХЗ в сравнении с остальными группами могут свидетельствовать о супрессорном влиянии гепцидина на выработку клеток эритрона [7]. Выявленные значимые различия в концентрации гепцидина между пациентами с АХЗ и ЖДА делают возможным использование этого показателя в качестве диагностического биомаркера, позволяющего определять тип анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями [7].

В отношении sTfR не выявлено различий в его концентрации у пациентов с АХЗ, АХЗ/ЖДА и ЖДА, при этом во всех трех группах его концентрация выше в сравнении с контрольной группой. Точная биологическая функция sTfR не установлена, но, несмотря на это, по результатам нескольких ранее выполненных исследований доказана взаимосвязь между повышенной концентрацией sTfR, дефицитом железа и сниженной эритропоэтической активностью [28]. Установленные нами корреляционные связи между sTfR, гемоглобином ($r=-0,7$) и эритроцитами ($r=-0,5$) свидетельствуют о компенсаторном увеличении синтеза sTfR в ответ на изменения эритропоэза как вследствие воздействия провоспалительных цитокинов у пациентов с АХЗ, так и на фоне абсолютного дефицита железа у пациентов с ЖДА. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований [4, 7, 24, 29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с раком может развиваться АХЗ, ЖДА, а также сочетание этих двух типов анемий. Максимальная концентрация гепцидина у пациентов с АХЗ, а также корреляция между ним и параметрами эритропоэза отражает важную роль этого регулятора обмена железа в патогенезе АХЗ у пациентов с раком. Значимые различия в концентрации гепцидина у пациентов с АХЗ и ЖДА позволяют рассматривать исследование этого лабораторного показателя для дифференциальной диагностики этих двух анемий.

В то же время высокая концентрация sTfR как у пациентов с АХЗ, так и у пациентов с ЖДА делает нецелесообразным использование этого показателя в качестве биомаркера, позволяющего осуществлять дифференциальную диагностику двух типов анемии. Выявленная взаимосвязь между sTfR и показателями эритропоэза отражает компенсаторное увеличение концентрации sTfR в ответ на развивающийся дефицит железа как при абсолютном дефиците железа у пациентов с ЖДА, так и при функциональном дефиците железа у пациентов с АХЗ. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза АХЗ для совершенствования подходов к ее терапевтической коррекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Macciò A., Madeddu C., Gramignano G. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124–32. doi: 10.3324/haematol.2014.112813
2. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1790(7):682–693. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.08.006
3. Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):514–519. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518. (in Russian)
4. Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. *Hematology Tutorial*. M.: Practical medicine. 2018; 336 p. (in Russian)
5. Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients – results from the German Cancer Anaemia Registry. *European Journal of Cancer Care*. 2011;20(4):493–502. doi: 10.1111/j.1365-2354.2010.01230.x
6. Rukavitsyn O.A. *Anemia. 2nd revised edition*. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2016; 256 p. (in Russian)
7. Sakhin V.T. Anemia of Chronic Disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible classification approaches. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):344–349. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349. (in Russian)

8. Guida C., Altamura S., Klein F.A. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferrremia. *Blood*. 2015;125(14):2265–2275. doi: 10.1182/blood-2014-08-595256
9. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1823:1434–1443. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014
10. McCranor B., Kim M., Cruz N. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2014;52:126–133. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.09.004
11. Sakhin V.T., Grigoriev M.A., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Possibility of using soluble transferrin receptor as a marker of anemia of chronic diseases in rheumatic patients. 2020;6(4):457–467. doi: 10.34883/PI.2020.6.4.003. (in Russian)
12. Speeckaert M.M., Speeckaert R., Delanghe J.R. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47:213–28. doi: 10.3109/10408363.2010.550461
13. Berlin T., Meyer A., Rotman-Pikielny P., Natur A., Levy Y. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:96–98.
14. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:642–649. doi: 10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB
15. Siebert S., Williams B.D., Henley R. 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
16. Zoli A., Altomonte L., Mirone L. Serum transferrin receptors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:699–701. doi: 10.1136/ard.53.10.699
17. Baumann Kurer S., Seifert B., Michel B. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anaemia. *Br J Haematol*. 1995;91:820–6. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05395.x
18. World Health Organization. *Nutritional Anemia: Report of WHO Scientific Group*. Geneva, Switzerland: World health Organization; 1968.
19. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3672–3680. doi: 10.1002/art.30623
20. Worwood M., May A. Iron deficiency anemia and iron overload. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2011:175–200. doi: 10.1016/B978-0-7020-6696-2.00009-6
21. Wicinski M., Liczner G., Cadelski K. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics – Better Treatment? *Nutrients*. 2020;12:1784. doi: 10.3390/nu12061784
22. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090–2093. doi: 10.1126/science.1104742
23. Theurl I., Theurl M., Seifert M. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood*. 2008;111(4):2392–2399. doi: 10.1182/blood-2007-05-090019
24. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:1011–1023. doi: 10.1056/NEJMra041809
25. Raj D. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009;38:382–388. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006
26. Wrighting D., Andrews N. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204–3209. doi: 10.1182/blood-2006-06-027631
27. Bode J.G., Albrecht U., Häussinger D., Heinrich P.C., Schaper F. Hepatic acute phase proteins – regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling. *Eur J Cell Biol*. 2012;91(6-7):496–505. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.09.008
28. Pagani A., Vieillevoys M., Nai A. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form. *Haematologica*. 2015;100:458–465. doi: 10.3324/haematol.2014.118521
29. Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. *Anemias in neoplastic diseases of the blood system: a guide for doctors*. M.: SIMK. 2017; 228 p. (in Russian)