

Статья поступила в редакцию 21.11.2020 г.

Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А., Филимонов С.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**Предмет исследования (наблюдения).** Исследования проведены у 396 женщин в возрасте от 16 до 60 лет, 79 из них были практически здоровыми и составили контрольную группу. У 317 был выявлен анемический синдром, из них 103 женщины страдали железодефицитной анемией (ЖДА), 214 – анемией хронических заболеваний (АХЗ). Из 214 больных с АХЗ у 121 женщины диагностирована анемия, развившаяся на фоне ревматоидного артрита (РА), у 93 – анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит).

**Цель исследования** – изучить цитокиновый статус сыворотки крови при гипохромных анемиях различного генеза.

**Методы исследования.** Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритроцитоза, уровня цитокинов, метаболизма железа. Концентрацию цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) определяли с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» на иммуноферментном анализаторе «Lasurit».

**Основные результаты.** При исследовании уровня провоспалительных цитокинов у лиц с АХЗ выявлено повышение уровня ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , при этом установлена выраженная корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гепсидина.

**Выводы.** При гипохромных анемиях выявлено значимое повышение провоспалительных цитокинов у лиц с анемией хронических заболеваний, что приводит к снижению доступности железа для эритропоэза и формированию его функционального дефицита, в отличие от истинного дефицита железа при железодефицитных анемиях. Подходы к лечению этих анемий (АХЗ и ЖДА) принципиально различаются и этим обусловлена важность дифференциальной диагностики этих анемий.

**Ключевые слова:** анемия железодефицитная; анемия хронических заболеваний; гепсидин; цитокины

Surzhikova G.S., Klochkova–Abelyants S.A., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

### CYTOKINE STATUS IN HYPOCHROMIC ANEMIAS OF DIFFERENT GENESIS

**Objective** – to study the cytokine status of blood serum in hypochromic anemias of various origins.

**Methods.** The studies were carried out in 396 women aged 16 to 60 years. 79 of them were practically healthy and constituted a control group. 317 had anemic syndrome, 103 of them suffered from iron deficiency anemia, 214 – from chronic diseases.

**Results.** The study of the level of proinflammatory cytokines in persons with ACD revealed an increase in the level of IL-6, TNF- $\alpha$  and interferon- $\gamma$ , and a pronounced correlation was established between the level of pro-inflammatory cytokines and the content of hepcidin.

**Conclusions.** In hypochromic anemias, a significant increase in proinflammatory cytokines was revealed in persons with anemia of chronic diseases, which leads to a decrease in the availability of iron for erythropoiesis and the formation of functional iron deficiency, in contrast to true iron deficiency in iron deficiency anemias. The approaches to the treatment of these anemias (ACD and IDA) are fundamentally different and this explains the importance of the differential diagnosis of these anemias.

**Key words:** iron deficiency anemia; anemia of chronic diseases; hepcidin; cytokines

Анемические синдромы, связанные с железодефицитным эритропоэзом, характеризуются снижением активности эритропоэза вследствие дефицита железа, снижением синтеза гемоглобина, уменьшением содержания гемоглобина в эритроцитах с формированием гипохромной анемии. Среди гипохромных анемий, ассоциированных с железодефицитным эритропоэзом, наиболее распространена железодефицитная анемия (ЖДА) [1].

В последние годы обсуждается роль провоспалительных цитокинов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний и развивающихся при этом анемий хронических заболеваний (АХЗ).

Гиперпродукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции. Воспалительные цитокины вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению про-

#### Корреспонденцию адресовать:

КЛОЧКОВА-АБЕЛЬЯНЦ Сатеник Аршавиловна,  
654000, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,  
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.  
Тел: 8 (3843) 32-45-19; E-mail: satenikka@mail.ru

#### Информация для цитирования:

Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А., Филимонов С.Н. Цитокиновый статус при гипохромных анемиях различного генеза // Медицина в Кузбассе. 2020. №4. С. 59-63.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10040

коагулянтной активности. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивают их функциональную активность: фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогена, активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия.

Частота встречаемости анемий, которые развиваются у лиц с хронической активацией иммунной системы, достигает 100 %. Анемии хронических заболеваний по распространенности занимают второе место среди анемий после железодефицитной анемии [2].

**Цель исследования** — изучить цитокиновый статус сыворотки крови при гипохромных анемиях различного генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 396 женщин в возрасте от 16 до 60 лет, 79 из них были практически здоровыми и составили контрольную группу. У 317 был выявлен анемический синдром, из них 103 женщины страдали железодефицитной анемией, 214 — анемией хронических заболеваний. Из 214 женщин с АХЗ у 121 женщины диагностирована анемия, развившаяся на фоне ревматоидного артрита (РА), у 93 — анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит).

Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритрона, уровня цитокинов, показателей метаболизма железа. Исследование показателей периферического звена эритрона проводили на гематологическом анализаторе «ADVIA 60» с оценкой морфофункциональных показателей эритроцитов. Определение уровня железа (СЖ) в сыворотке крови и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) проводили феррозиновым методом с последующим вычислением латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ). Оценку запасов железа проводили по уровню сывороточного ферритина (СФ), который исследовали иммуноферментным методом. Концентрацию цитокинов интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферон  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови определяли с помощью наборов реагентов «Vektor Best» на иммуноферментном анализаторе «Lasurit».

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием

программных пакетов «MS-Excel», «Biostat», Version 4.03. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий. Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления у больных с анемией определяются патологией, вызвавшей анемию, и выраженностью гипоксии тканей (табл. 1). У всех пациентов выявленные анемии — это анемии гипохромные, микроцитарные, с выраженным анизоцитозом и пойкилоцитозом эритроцитов.

Результаты исследования периферической крови у лиц с анемическим синдромом представлены в таблице 2.

При оценке метаболизма железа у всех обследованных больных железодефицитной анемией отмечалось достоверное снижение уровня СЖ и КНТ, при значимо высоких ОЖСС и ЛЖСС по сравнению с таковыми у здоровых лиц ( $p = 0,000$ ). Уровень ферритина сыворотки составлял в среднем  $4,91 \pm 0,66$  нг/мл и был значимо ниже по сравнению с таковым в контрольной группе ( $p = 0,000$ ), что в совокупности с клиническими данными, результатами гематологических исследований и показателями метаболизма железа свидетельствовало о микроцитарном, гипохромном, железодефицитном характере анемии (табл. 3).

Нарушение метаболизма железа у пациентов с АХЗ характеризуется низким уровнем сывороточного железа, низким коэффициентом насыщения трансферрина при высоком содержании депонированного железа.

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов выявлены нарушения в системе цитокинов, обуславливающих межклеточные коммуникации при иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления у лиц с анемией хронических заболеваний (табл. 4).

Наиболее выраженное повышение при АХЗ обнаружено нами при оценке уровня ИЛ-6 при значимом увеличении уровня ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ . Так, средние значения ИЛ-6 в группах лиц с АХЗ на фоне РА и при инфекционно-воспалительных заболеваниях были значимо выше, чем в контрольной группе, и составили соответственно  $43,39 \pm 11,93$  пг/мл ( $p = 0,005$ ) и  $48,27 \pm 12,86$  пг/мл ( $p = 0,000$ ) против  $2,78 \pm 0,23$  пг/мл у здоровых лиц.

Содержание интерферона- $\gamma$  в сыворотке крови у лиц с АХЗ на фоне РА и при инфекционно-воспалительных процессах было достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Интерферон- $\gamma$ ,

### Сведения об авторах:

СУРЖИКОВА Галина Северьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: satenikka@mail.ru

КЛОЧКОВА-АБЕЛЬЯНЦ Сатеник Аршавиловна, канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

Таблица 1  
Выраженность анемического синдрома у больных с железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний

Table 1  
The severity of anemic syndrome in patients with ACD and IDA

Форма анемии	Степень выраженности анемии					
	I степень		II степень		III степень	
	кол-во больных	%	кол-во больных	%	кол-во больных	%
АХЗ у больных с РА	58	47,9	57	47,1	6	5
АХЗ при инфекционно-воспалительных заболеваниях	49	52,7	41	44,1	3	3,2
ЖДА	44	42,7	40	38,8	19	18,5

Таблица 2  
Показатели периферического звена эритрона при гипохромных анемиях

Table 2  
Parameters of the peripheral blood of erythron in hypochromic anemia

Показатель	Контрольная группа	ЖДА	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах	ХЗ при РА
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,18 $\pm$ 0,05	3,57 $\pm$ 0,07*	3,23 $\pm$ 0,28*	3,52 $\pm$ 0,13*
HGB, г/л	135,88 $\pm$ 3,08	90,14 $\pm$ 1,99*	91,00 $\pm$ 7,55*	103,00 $\pm$ 3,87*●
HCT, %	36,88 $\pm$ 1,1	29,09 $\pm$ 0,71*	25,4 $\pm$ 2,89*	27,02 $\pm$ 1,35*
MCV, фл	89,15 $\pm$ 1,38	74,8 $\pm$ 1,18*	76,00 $\pm$ 3,88*	76,67 $\pm$ 2,99*
MCH, пг	33,15 $\pm$ 0,31	23,46 $\pm$ 0,64*	26,8 $\pm$ 1,97*	27,99 $\pm$ 1,22*●
MCHC, г/дл	37,44 $\pm$ 0,55	31,28 $\pm$ 0,6*	34,1 $\pm$ 0,89*●	35,22 $\pm$ 0,047*●
RDW, %	11,09 $\pm$ 0,11	14,29 $\pm$ 0,4*	16,53 $\pm$ 0,92*●	15,59 $\pm$ 0,62*
Ретикулоциты, %	6,47 $\pm$ 0,4	9,03 $\pm$ 0,69*	6,38 $\pm$ 0,34●	8,03 $\pm$ 0,21*●

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы;

● – достоверность различий показателей у лиц с АХЗ по сравнению с ЖДА.

**Note:** \* – reliability of differences in performance compared with the indicator of the control group; ● – reliability of differences in indicators in individuals with ACD compared with IDA.

Таблица 3  
Показатели метаболизма железа у пациентов с железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний

Table 3  
Indicators of iron metabolism in patients with iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases

Показатель	Контрольная группа	ЖДА	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах	АХЗ при РА
СЖ, мкмоль/л	20,4 $\pm$ 1,02	8,44 $\pm$ 0,32*	11,07 $\pm$ 1,9*	9,52 $\pm$ 1,0*
ОЖСС, мкмоль/л	65,68 $\pm$ 1,83	80,96 $\pm$ 1,25*	53,24 $\pm$ 4,5*●	49,65 $\pm$ 6,56*●
ЛЖСС, мкмоль/л	44,53 $\pm$ 1,87	71,41 $\pm$ 1,45*	42,91 $\pm$ 4,38●	38,42 $\pm$ 8,02●
КНТ, %	32,32 $\pm$ 1,84	11,4 $\pm$ 0,52	14,99 $\pm$ 2,73*	16,74 $\pm$ 2,02*●
СФ, нг/мл	33,55 $\pm$ 2,59	4,91 $\pm$ 0,66	155,81 $\pm$ 24,56	210,64 $\pm$ 30,1

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы;

● – достоверность различий показателей у лиц с АХЗ по сравнению с ЖДА.

**Note:** \* – reliability of differences in performance compared with the indicator of the control group; ● – reliability of differences in indicators in individuals with ACD compared with IDA.

#### Information about authors:

SURZHKOVA Galina Severeina, candidate of medical sciences, docent, head department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: satenikka@mail.ru

KLOCHKOVA-ABELYANTS Satenik Arshavilovna, candidate of medical sciences, docent, department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

FILIMONOV Sergei Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Таблица 4  
 Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при гипохромных анемиях различного генеза  
 Table 4  
 The content of pro-inflammatory cytokines in blood serum in hypochromic anemias of various origins

Показатель	АХЗ при инфекционно-воспалительных заболеваниях	АХЗ у лиц с РА	ЖДА	Контрольная группа
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,29 $\pm$ 0,56*	8,67 $\pm$ 2,95** $\blacktriangle$	0,84 $\pm$ 0,12	0,77 $\pm$ 0,1
ИЛ-6, пг/мл	48,27 $\pm$ 12,86**	43,39 $\pm$ 11,93**	2,67 $\pm$ 0,47	2,78 $\pm$ 0,23
ИНФ- $\gamma$ , пгмл	9,97 $\pm$ 1,24**	8,2 $\pm$ 0,69**	4,52 $\pm$ 0,34*	3,41 $\pm$ 0,26

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; \*\* – достоверность различий показателей у лиц с АХЗ по сравнению с ЖДА.

**Note:** \* – reliability of differences in performance compared with the indicator of the control group; \*\* – reliability of differences in indicators in individuals with ACD compared with IDA.

как и другие провоспалительные цитокины, способствует активации макрофагов, снижает доступность железа для эритропоэза и приводит к формированию дефицита железа при этих процессах.

При исследовании уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у больных с АХЗ выявлен значимо повышенный его уровень относительно здоровых лиц. Наиболее высоким ФНО- $\alpha$  был при АХЗ у больных с РА и составил 8,67  $\pm$  2,95 пг/мл против 0,77  $\pm$  0,1 пг/мл в контрольной группе ( $p = 0,01$ ). При АХЗ выявлены нарушения в системе цитокиновой иммунорегуляции. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), который индуцирует экспрессию железорегуляторного отрицательного белка гепсидина, подавляют продукцию эритропоэтина почками [3]. Гепсидин ингибирует экспорт железа из клеток, блокируя активность мембранного белка ферропортина, что способствует формированию железодефицитного эритропоэза [4].

Ведущая роль ИЛ-6 в регуляции продукции гепсидина подтверждается данными о том, что при лечении моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 у пациентов быстро снижался уровень гепси-

при ревматоидном артрите и инфекционно-воспалительных процессах (табл. 5). При железодефицитной анемии корреляционной взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) и содержанием гепсидина не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, при изучении цитокинового статуса при гипохромных анемиях выявлено значимое повышение провоспалительных цитокинов у лиц с анемией хронических заболеваний. Избыток провоспалительных цитокинов снижает доступность железа для эритропоэза и способствует развитию анемии. Анемический синдром, проявляющийся микроцитарной гипохромной железодефицитной анемией (АХЗ) на фоне высокого уровня провоспалительных цитокинов характеризуется функциональным дефицитом железа в отличие от ЖДА. Подходы к лечению этих анемий (АХЗ и функциональный дефицит железа при этом и ЖДА) принципиально различаются, и этим обусловлена важность дифференциальной диагностики этих анемий.

Таблица 5  
 Корреляционная зависимость: уровень провоспалительных цитокинов / уровень гепсидина при анемии хронических заболеваний

Table 5  
 Correlation dependence: level of pro-inflammatory cytokines / hepcidin levels in anemia of chronic diseases

Показатели	Коэффициенты корреляции в группах	
	АХЗ при РА	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах
ИЛ-6 / гепсидин	$r = 0,817, p = 0,000$	$r = 0,965, p = 0,000$
ФНО- $\alpha$ / гепсидин	$r = 0,8, p = 0,000$	$r = 0,923, p = 0,000$
ИНФ- $\gamma$ / гепсидин	$r = 0,726, p = 0,000$	$r = 0,9, p = 0,000$

дина и нормализовалось кроветворение [5]. Выраженных нарушений уровней цитокинов при ЖДА не отмечалось.

При исследовании корреляционных связей выявлена выраженная корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гепсидина у больных с анемией хронических заболеваний

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Andreichev NA, Baleeva LV. Anemia of Chronic Diseases. *Russian Medical Journal*. 2014; 2: 50-55. Russian (Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний //Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 50-55.)
2. Stuklov NI, Semenova EN. Iron-deficiency anemia. Modern tactics of diagnosis and treatment, criteria for the effectiveness of therapy. *Clinical Medicine*. 2013; 12: 61-67. Russian (Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии //Клиническая медицина. 2013. № 12. С. 61-67.)
3. Nemeth E, Rivera S, Gabajan V, Keller Ch, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest*. 2004; 113: 1271-1276. DOI: 10.1172/JCI20945
4. Sakhin VT, Madjanova ER, Kryukov EV, Kazakov SP, Rukavitsin OA. Anemia of chronic diseases: features of pathogenesis and the possibility of therapeutic correction. *Oncohematology*. 2018; 13(1): 45-53. Russian (Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., Казаков С.П., Рукавицин О.А. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции //Онкогематология. 2018. Т. 13, № 1. С. 45-53.)
5. Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsin OA. Anemia of chronic diseases - features of pathogenesis and an attempt at classification. *Pacific Medical Journal*. 2019; 1: 33-37. Russian (Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицин О.А. Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации //Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 33-37.)

