

УДК 616-002.772:616.155.194:577.175.5
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>
Научная статья



ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.Т. Сахин¹, Е.В. Крюков², М.А. Григорьев⁴, С.П. Казаков³, А.В. Сотников², А.В. Гордиенко², Д.В. Носович², О.А. Рукавицын³

¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого МО РФ, Красногорск, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва, Россия

⁴ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследованы особенности секреции эритропоэтина у пациентов, страдающих ревматической патологией и анемией хронических заболеваний в сравнении с пациентами, страдающими железодефицитной анемией, а также взаимосвязь между эритропоэтином, гепцидином, провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Обследованы 126 пациентов, страдающих ревматической патологией, из них 34 мужчины в возрасте 36–55 лет и 92 женщины в возрасте 38–60 лет. При этом 104 (82,5%) пациента страдали анемией, 22 (17,5%) пациента ее не имели. Пациенты, страдающие анемией, в зависимости от ведущего патогенетического фактора были разделены на три группы: 1-я группа — больные, страдающие анемией хронических заболеваний; 2-я группа — больные страдающие сочетанием анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии; 3-я группа — больные страдающие железодефицитной анемией. У пациентов, страдающих анемией хронических заболеваний, выявлена максимальная концентрация интерлейкина-6, гепцидина и минимальная концентрация эритропоэтина в сравнении с пациентами, страдающими железодефицитной анемией, и пациентами, страдающими анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией ($p < 0,05$). Максимальная концентрация эритропоэтина установлена у пациентов, страдающих железодефицитной анемией. В отношении концентраций интерлейкина-10 и интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , интерферона- γ не выявлено различий в исследуемых группах. Выявлена прямая корреляционная связь между эритропоэтином и эритроцитами ($r = 0,57$), гемоглобином ($r = 0,41$), гепцидином ($r = 0,65$). Установлена сильная отрицательная корреляционная связь между эритропоэтином и интерлейкином-6 ($r = -0,75$), и слабая взаимосвязь с интерфероном- γ , фактором некроза опухоли α , интерлейкином-10 и интерлейкином-1 β ($r < 0,3$). Таким образом, для пациентов ревматического профиля следует выделить специфический молекулярный профиль, приводящий к развитию анемии хронических заболеваний, который заключается в повышенных концентрациях гепцидина и интерлейкина-6 в совокупности с недостаточной секрецией эритропоэтина. Найденные изменения укладываются в структуру предложенного нами ранее рабочего варианта классификации анемии хронических заболеваний (с преимущественным дефицитом железа, с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, с недостаточной продукцией эритропоэтина). Выделение ведущего фактора развития анемии хронических заболеваний в дальнейшем позволит более оптимально подходить к ее коррекции в том числе и препаратами таргетной терапии.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний; больные, страдающие ревматической патологией; воспаление; гепцидин; железодефицитная анемия; интерлейкин-6; С-реактивный белок; эритропоэтин.

Как цитировать:

Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Носович Д.В., Рукавицын О.А. Значение эритропоэтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

Scientific article

THE VALUE OF ERYTHROPOIETIN IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA OF CHRONIC DISEASES IN THE RHEUMATIC PATIENTS

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², M.A. Grigoriev⁴, S.P. Kazakov³, A.V. Sotnikov², A.V. Gordienko², D.V. Nosovich², O.A. Rukavitsyn³¹ 3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia³ Main Military Hospital named after N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The features of erythropoietin secretion in patients with a rheumatic pathology and anemia of the chronic diseases in comparison with patients having iron deficiency anemia, as well as the relationship between erythropoietin, hepcidin, proinflammatory, and antiinflammatory cytokines, have been investigated. 126 patients suffering from the rheumatic pathology were examined, including 34 men aged 36–55 years and 92 women aged 38–60 years. At the same time, 104 (82.5%) patients suffered from anemia, 22 (17.5%) patients did not have it. Patients suffering from anemia, depending on the leading pathogenetic factor, were divided into three groups such as: the 1st group — patients suffering from anemia of chronic diseases; 2nd group—patients suffering from a combination of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia; 3rd group—patients suffering from iron deficiency anemia. In patients suffering from anemia of chronic diseases, the maximum concentration of interleukin-6, hepcidin, and the minimum concentration of erythropoietin were detected in comparison with the patients suffering from iron deficiency anemia and patients suffering from anemia of chronic diseases, and iron deficiency anemia ($p < 0.05$). The maximum concentration of the erythropoietin has been established in patients suffering from iron deficiency anemia. About the concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interferon- γ , no differences were found in the study groups. A direct correlation was found between the erythropoietin and erythrocytes ($r = 0.57$), hemoglobin ($r = 0.41$), hepcidin ($r = 0.65$). There was a strong negative correlation between the erythropoietin and interleukin-6 ($r = -0.75$), and a weak relationship with interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, and interleukin-1 β ($r < 0.3$). Thus, for patients with a rheumatic profile, a specific molecular profile should be identified, leading to the development of anemia of the chronic diseases, which consists in increased concentrations of hepcidin and interleukin-6 in combination with the insufficient secretion of erythropoietin. The found changes fit into the structure of the previously proposed working version of the classification of anemia of chronic diseases (with a predominant iron deficiency, with disturbances in the regulatory mechanisms of the erythropoiesis, with an insufficient production of erythropoietin). Isolation of the leading factor in the development of anemia of chronic diseases in the future will allow for a more optimal approach to its correction, including with the targeted therapy drugs.

Keywords: anemia of chronic diseases; patients suffering from rheumatic pathology; inflammation; hepcidin; iron deficiency anemia; interleukin-6; C-reactive protein; erythropoietin.

To cite this article:

Sakhin VT, Kryukov EV, Grigoriev MA, Kazakov SP, Sotnikov AV, Gordienko AV, Nosovich DV, Rukavitsyn OA. The value of erythropoietin in the pathogenesis of anemia of chronic diseases in the rheumatic patients. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71556>

Received: 14.06.2021

Accepted: 23.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) — самая частая анемия у госпитализированных пациентов [1], а по общей распространенности в человеческой популяции уступает только железодефицитной анемии [2, 3]. Распространенность анемии варьирует при различных ревматических заболеваниях, что обусловлено особенностями патогенеза и терапевтических подходов, полиморфизмом генов, вовлеченных в иммунную регуляцию, эритропоэза и обмена железа, наличием ассоциированных клинических состояний, а также возрастом и половой предрасположенностью к каждому заболеванию [4]. У пациентов, страдающих ревматической патологией, развивающаяся АХЗ может считаться одним из классических вариантов и является одним из самых распространенных внесуставных осложнений основного заболевания [3, 5]. У этой категории больных доказана взаимосвязь АХЗ с увеличением летальности, уменьшением когнитивных функций, снижением физической активности [5], а также прогрессированием повреждения суставов [6].

Патогенез АХЗ у ревматических больных сложен и может включать в себя такие компоненты, как нарушения обмена железа, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточный эритропоэз, влияние провоспалительных цитокинов и регулятора обмена железа — гепцидина [7–9]. Также выполнены исследования, в которых показано значение уменьшения синтеза и снижения биологической активности эритропоэтина в развитии АХЗ. Подобные изменения объясняются как возможным влиянием провоспалительных цитокинов на синтез матричной рибонуклеиновой кислоты эритропоэтина [1], так и снижением чувствительности клеточных рецепторов к эритропоэтину [10]. Однако некоторые авторы отмечают, что ингибирующее влияние цитокинов на синтез эритропоэтина не всегда наблюдается при АХЗ у ревматических больных [11]. Также спорным остается наличие взаимосвязи между эритропоэтином и другими факторами риска развития АХЗ у ревматических больных, например гепцидином. Таким образом, уточнение влияния эритропоэтина на развитие АХЗ остается актуальной клинической проблемой, особенно с точки зрения подбора адекватной патогенетической терапии для коррекции низких концентраций гемоглобина.

Цель исследования — изучить особенности секреции эритропоэтина у пациентов, страдающих ревматической патологией и АХЗ, в сравнении с пациентами, страдающими железодефицитной анемией (ЖДА). Исследовать взаимосвязь между эритропоэтином, гепцидином, провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 126 пациентов, страдающих ревматической патологией, которые проходили обследование

и лечение в 1586-м Военном клиническом госпитале Минобороны России с 2017 по 2019 г., из них 34 мужчины в возрасте 36–55 лет и 92 женщины в возрасте 38–60 лет. В исследуемые группы включили 104 (82,5%) пациента, страдающих анемией, в контрольную группу (КГ) — 22 (17,5%) пациента без анемии. Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (у мужчин число эритроцитов < 4 млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л, у женщин число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л).

Пациенты, страдающие анемией, в зависимости от ведущего патогенетического фактора были разделены на 3 группы: 1-я группа — АХЗ (коэффициент насыщения трансферрина — КНТ > 16%, ферритин \geq 100 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) \geq 10 мг/л), 2-я группа — АХЗ + ЖДА (КНТ < 16%, ферритин < 100 нг/мл, СРБ \geq 10 мг/л), 3-я группа — ЖДА (КНТ < 16%, ферритин < 30 нг/мл, СРБ < 10 мг/л). Разделение на группы больных, страдающих анемией, проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen и Worwood [12, 13]. Возраст пациентов их количество в каждой группе, соотношение по полу, нозологии и активности заболевания представлены в таблице 1.

Всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Определение концентраций ферритина (референтные значения — 20–250 мкг/л), высоко чувствительного С-реактивного протеина (СРБ, референтные значения — 0–35 мг/л), КНТ (феррозиновым способом), вычисляемого по формуле: сывороточное железо, деленное на общую железосвязывающую способность сыворотки — ОЖСС (референтные значения — 20–50%) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus Au 480 фирмы Beckman Coulter (Соединенные Штаты Америки — США) в соответствии с инструкцией.

Исследование концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, ИЛ-1 β , интерферона-гамма (ИФН- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) выполнялось с помощью иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре «Charity», производства «Пробанаучприбор» (Россия). Концентрация эритропоэтина определялась на анализаторе ACCESS фирмы BeckmanCoulter (США). Все измерения выполнялись согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал ($LQ-UQ$). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Различия считали

Table 1. Clinical and demographic indicators of patients examined, $M \pm m$ **Table 1.** Clinical and demographic indicators of patients examined, $M \pm m$

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	КГ
1. Ревматоидный артрит:				
– м/ж, <i>n</i>	5/17	18/18	2/12	3/4
– возраст, лет	55,9 ± 5,44	51,6 ± 3,6	44,4 ± 4,1	53,5 ± 2,74
– DAS-28, балл	4,52 ± 0,72	5,7 ± 0,3	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,2
– ФНС, балл	2,5 ± 0,16	2,5 ± 0,24	2,3 ± 0,2	2,6 ± 0,2
– активность, балл	2,27 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2 ± 0,5	2,8 ± 0,1
2. Псориатический артрит:				
– м/ж, <i>n</i>	0/3	1/2	0/6	2/4
– возраст, лет	51,5 ± 0,5	56,5 ± 10,5	63 ± 5,6	46,3 ± 4,65
– DAS-28, балл	5,4 ± 0,3	5,2 ± 0,4	4,9 ± 0,2	4,7 ± 0,1
– ФНС, балл	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,24
– активность, балл	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,24
3. Болезнь Шегрена:				
– м/ж, <i>n</i>	0	3/3	5/5	4/4
– возраст, лет		25,5 ± 0,5	32 ± 3	53,2 ± 1,65
– активность, балл		2,25 ± 0,25	1,25 ± 0,25	1,25 ± 0,25
4. Анкилозирующий спондилит:				
– м/ж, <i>n</i>	6/3	5/5	6/6	4/1
– возраст, лет	44,6 ± 11,1	39 ± 6	30 ± 2	43,5 ± 3,27
– BASDAI, балл	6,6 ± 0,76	5,3 ± 0,8	6,3 ± 0,5	4,92 ± 0,73
– ФНС, балл	2,66 ± 0,33	2,5 ± 0,5	2 ± 0,3	2,25 ± 0,25
– активность, балл	2,66 ± 0,33	2,5 ± 0,5	1,75 ± 0,4	2,25 ± 0,25
5. Болезнь Стилла взрослых:				
– м/ж, <i>n</i>	2/2	0	1/1	0
– возраст, лет	25,5 ± 2,5		38	
– активность, балл	2,5 ± 0,5		2	
6. Системный васкулит:				
– м/ж, <i>n</i>	5/4	0	2/2	0
– возраст	48,4 ± 19,4		37,9 ± 3	
– активность	2,5 ± 0,28		1,5 ± 0,5	

Примечание: DAS-28 — Disease Activity Score-28; ФНС — функциональная недостаточность суставов; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. 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 Microsoft Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, страдающих анемией, в сравнении с КГ выявлены более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — MCH), среднего объема эритроцита (mean corpuscular volume — MCV),

$p < 0,05$. У пациентов 1-й группы выявлена максимальная концентрация ИЛ-6 в сравнении с пациентами 2-й, 3-й и контрольной групп ($p < 0,05$). В отношении ИЛ-10, ИЛ-1β, ФНО-α, ИНФ-γ межгрупповых различий не выявлено. Кроме того, у пациентов 1-й группы наблюдались более высокие концентрации гепцидина и ферритина в сравнении с остальными группами ($p < 0,05$). У пациентов 2-й и 3-й групп концентрации гепцидина и ферритина не отличались от КГ. Концентрация СРБ была также самая высокая у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами остальных групп ($p < 0,05$) (табл. 2).

Концентрация эритропоэтина во всех группах пациентов, страдающих анемией, выше, чем в КГ. У больных 1-й группы концентрация эритропоэтина ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($p = 0,03$). При этом максимальная концентрация эритропоэтина выявлена у больных 3-й группы.

Выявлена средняя прямая корреляционная связь между эритропоэтином и эритроцитами ($r = 0,57$),

гемоглином ($r = 0,41$), гепцидином ($r = 0,65$), слабая с ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10. При этом между эритропоэтином и ИЛ-6 установлена сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,75$), и слабая с ИНФ- γ ($r = -0,13$), а также слабая положительная корреляционная связь с ФНО- α ($r = 0,15$), ИЛ-1 β ($r = 0,09$), ИЛ-10 ($r = 0,19$) (табл. 3).

В целом установлено, что у пациентов, страдающих ревматической патологией, может встречаться АХЗ, ЖДА и их сочетание. Важно понимать, что не всегда представляется возможным провести дифференциальную диагностику АХЗ от ЖДА по эритроцитарным индексам клинического анализа крови. Нами не получено

статистически значимых различий значений MCV и MCH у больных 1-й и 3-й групп. В выполненных ранее исследованиях [3, 14] отмечается сложный и многокомпонентный генез АХЗ. В условиях развивающейся на фоне низкой концентрации гемоглобина гипоксии важным компенсаторным фактором должна служить усиленная секреция эндогенного эритропоэтина. Выявленные корреляционные связи эритропоэтина с гемоглином ($r = 0,41$) и эритроцитами ($r = 0,57$) подтверждают значение этого гормона в генезе АХЗ у ревматических больных. Показана стимуляция синтеза эритропоэтина на фоне тяжелой ЖДА с одновременным подавлением

Таблица 2. Показатели клинического и биохимического анализов крови обследуемых пациентов, $M (LQ-UQ)$

Table 2. Indicators of clinical and biochemical blood tests of the examined patients $M (LQ-UQ)$

Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	КГ	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8 (3,6–4,1)	4,2 (3,9–4,4)	4,4 (4,1–4,6)	4,6 (4,3–4,9)	1 = 0,0001 2 = 0,01 3 = 0,04
Гемоглобин, г/л	104,2 (99–114)	101,2 (101–117)	109 (106–114)	141,4 (133–147)	1 = 0,0001 2 = 0,0001 3 = 0,0001
НСТ, %	32,5 (31,9–34,4)	34,2 (31,8–37)	34,6 (33,2–35,3)	43,3 (40–45,3)	1 = 0,0001 2 = 0,0001 3 = 0,0001
MCV, фл	83 (78,9–87,7)	81,7 (77–86)	76,8 (75,8–80,2)	92,5 (93–96)	1 = 0,007 2 = 0,003 3 = 0,001
MCH, пг	24,9 (23,2–27,2)	24,7 (20,1–8,6)	24,7 (23,4–25,6)	32,3 (31,6–33)	1 = 0,002 2 = 0,003 3 = 0,0008
Гепцидин, нг/мл	504,9 (23,5–916,5)	215,7 (8–51,8)	3,4 (1–4)	232 (0,0–858)	1 = 0,03 2 > 0,05 3 > 0,05
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)	1 = 0,006 2,3 > 0,05
Эритропоэтин, Ед/мл	15,5 (11,3–20,5)	21,4 (17,4–25,4)	28,1 (14,5–36,7)	9,5 (7,5–12)	1 = 0,008 2 = 0,0004 3 = 0,0001
Ферритин, мкг/л	292,7 (146,1–335,1)	59 (12–92,3)	14 (6,2–15,1)	78,5 (36–90,7)	1 = 0,0001 2 > 0,05 3 > 0,05
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)	1 = 0,00001 2 < 0,05 3 > 0,05

Примечание: 1, 2, 3 — различия между КГ и 1-й, 2-й и 3-й группами соответственно.

Таблица 3. Корреляционные связи между эритропоэтином, эритроцитами, гемоглином, цитокинами и гепцидином (r Спирмена)

Table 3. Correlation relationships between erythropoietin, erythrocytes, hemoglobin, cytokines, and hepcidin (Spearman's r)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	ИЛ-6	ИНФ- γ	ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-10	Гепцидин
Эритропоэтин	0,57	0,41	-0,75	-0,13	0,15	0,09	0,19	0,65

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

секреции гепцидина [15]. По результатам нашего исследования в 3-й группе пациентов установлена максимальная концентрация эритропоэтина и низкая концентрация гепцидина. Тогда как в 1-й группе больных выявлена самая низкая концентрация эритропоэтина и максимальная концентрация гепцидина в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп. Заметим, что у всех пациентов, страдающих ревматической патологией, развивалась преимущественно анемия легкой степени. Вместе с тем у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 3-й группы отмечается недостаточная секреция эритропоэтина при сопоставимой тяжести анемии. Причиной такого несоответствия может являться увеличенная продукция провоспалительных цитокинов. В некоторых клинических исследованиях [3, 16] отмечается отрицательное влияние гиперпродукции цитокинов на синтез эритропоэтина и его биологическую активность. Отсутствие корреляционной взаимосвязи у больных 1-й группы между концентрациями ИЛ-1, ФНО- α , и ИФН- γ и эритропоэтином, вероятно, обусловлено как низкими концентрациями этих цитокинов, не отличающимися от контрольной группы, так и особенностями их возможного влияния на эритропоэтин. В нескольких экспериментальных исследованиях [17, 18] в условиях *in vitro* показано негативное влияние ИЛ-1 и ФНО- α на синтез эритропоэтина посредством ингибирования его факторов транскрипции GATA-2 и HNF4. В отношении ИФН- γ показано его негативное влияние на экспрессию рецепторов эритропоэтина на клеточных мембранах клеток эритроидных предшественников и не установлено его действие на синтез самого эритропоэтина [19]. В то же время нами показано наличие сильной отрицательной связи между ИЛ-6 и эритропоэтином ($r = -0,75$). Это свидетельствует о негативном влиянии ИЛ-6 на синтез или биологическую активность эритропоэтина. Имеются данные о негативном влиянии ИЛ-6 на передачу сигнала на рецепторах эритропоэтина [20].

Отдельного внимания заслуживает обсуждение наличия положительной взаимосвязи между эритропоэтином

и гепцидином ($r = 0,65$). Ранее считалось что эритропоэтин может напрямую регулировать синтез гепцидина [8]. В 2014 г. обнаружен секретируемый созревающими эритроблантами белок Fam132b, член суперсемейства ФНО- α , который в дальнейшем получил название эритроферрон. Доказана функция эритроферрона в качестве ингибитора синтеза гепцидина и связующего звена между эритропоэзом и метаболизмом железа [15]. Также установлено, что эритропоэтин напрямую индуцирует синтез эритроферрона в эритроблантах через сигнальный путь JAK/STAT5. В 1-й группе пациентов при нормальных и даже несколько повышенных концентрациях эритропоэтина уменьшается его доступность для тканей и активность. Это негативно влияет на индукцию синтеза по крайней мере нескольких ингибиторов продукции гепцидина, в частности эритроферрона и усугубляет опосредованный гепцидином дефицит железа для эритроидных предшественников, ослабляет через развивающийся порочный круг чувствительность рецепторов эритропоэтина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов ревматического профиля следует выделить специфический молекулярный профиль, приводящий к развитию анемии хронических заболеваний. Он заключается в повышенных концентрациях гепцидина и ИЛ-6 в совокупности с недостаточной секрецией эритропоэтина.

Найденные изменения в обмене железа, синтеза цитокинов и эритропоэтина укладываются в структуру предложенного нами ранее рабочего варианта классификации АХЗ [14]: АХЗ с преимущественным дефицитом железа; АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза; АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Выделение ведущего фактора развития АХЗ в дальнейшем позволит более оптимально подходить к ее коррекции, в том числе и препаратами таргетной терапии [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сахин В.Т. Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
- Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. Москва: Практическая медицина, 2018. 336 с.
- Wiciński M., Liczner G., Cadelski K., et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? // Nutrients. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1784. DOI: 10.3390/nu12061784
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 160 с. DOI: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160
- Sahebari M., Rezaieyazdi Z., Hashemy S.I., et al. Serum hepcidin level and rheumatoid arthritis disease activity // Eur J Rheumatol. 2019. Vol. 6, No. 2. P. 76–80. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.18114
- Möller B., Everts-Graber J., Florentinus S. Low Hemoglobin and Radiographic Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Secondary Analysis from a Phase III Trial // Arthritis Care Res. 2018. Vol. 70, No. 6. P. 861–868. DOI: 10.1002/acr.23427
- Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era // Haematologica. 2020. Vol. 105, No. 2. P. 260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124

8. Cheng Z., Yan M., Lu Y., Pan X.T. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia // *Hematology*. 2020. Vol. 25, No. 1. P. 134–138. DOI: 10.1080/16078454.2020.1738098
9. Wang C.Y., Canali S., Bayer A., et al. Iron, erythropoietin, and inflammation regulate hepcidin in Bmp2-deficient mice, but serum iron fails to induce hepcidin in Bmp6-deficient mice // *Am J Hematol*. 2019. Vol. 94, No. 2. P. 240–248. DOI: 10.1002/ajh.25366
10. Youssef S.R., Hassan E.H., Morad C.S., et al. Erythroferrone Expression in Anemic Rheumatoid Arthritis Patients: Is It Disordered Iron Trafficking or Disease Activity? // *J Inflamm Res*. 2021. Vol. 14. P. 4445–4455. DOI: 10.2147/JIR.S327465
11. Qasim S., Alamgeer., Saleem M., et al. Appraisal of the antiarthritic potential of prazosin via inhibition of proinflammatory cytokine TNF- α : a key player in rheumatoid arthritis // *ACS Omega*. 2021. Vol. 6, No. 3. P. 2379–2388. DOI: 10.1021/acsomega.0c05698
12. 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. Vol. 63, No. 12. P. 3672–3680. DOI: 10.1002/art.30623
13. 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. P. 175–200.
14. Сахин В.Т. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации // *Клиническая онкогематология*. 2019. Т. 12, № 3. С. 344–349. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
15. Srole D.N., Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: iron homeostasis and beyond // *J Cell Physiol*. 2021. Vol. 236, No. 7. P. 4888–4901. DOI: 10.1002/jcp.30247
16. Ganz T. Anemia of inflammation // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381. P. 1148–1157. DOI: 10.1056/NEJMra1804281
17. Tsiftoglou A.S. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 21–40. DOI: 10.3390/cells10082140
18. Santos-Silva A., Ribeiro S., Reis F., Belo L. Hepcidin in chronic kidney disease anemia // *Vitam Horm*. 2019. Vol. 110. P. 243–264. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.012
19. Lanser L., Fuchs D., Scharnagl H. Anemia of chronic disease in patients with cardiovascular disease // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. P. 666638. DOI: 10.3389/fcvm.2021.666638
20. Staroń R., Van Swelm R.P., Lipiński P., et al. Urinary hepcidin levels in iron-deficient and iron-supplemented piglets correlate with hepcidin hepatic mRNA and serum levels and with body iron status // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 8. P. e0136695. DOI: 10.1371/journal.pone.0136695
21. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. Москва: СИМК, 2017. 228 с.

REFERENCES

1. Sakhin VT. Anemia of chronic diseases – features of pathogenesis and an attempt at classification. *Pacific Medical Journal*. 2019. № 1. 33–37. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
2. Stuklov NI, Kozinec GI, Tjurina NG. *Uchebnik po gematologii*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. 336 p. (In Russ.).
3. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics–Better Treatment? *Nutrients*. 2020;12(6):1784. DOI: 10.3390/nu12061784
4. Sahin VT, Krjukov EV, Rukavicyan OA. Anemija hronicheskijh zabojevanij. Moscow: GJeOTAR-Media; 2020. 160 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160
5. Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Hashemy SI, et al. Serum hepcidin level and rheumatoid arthritis disease activity. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(2):76–80. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.18114
6. Möller B, Everts-Graber J, Florentinus S. Low Hemoglobin and Radiographic Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Secondary Analysis from a Phase III Trial. *Arthritis Care Res*. 2018;70(6):861–868. DOI: 10.1002/acr.23427
7. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124
8. Cheng Z, Yan M, Lu Y, Pan X.T. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia. *Hematology*. 2020;25(1):134–138. DOI: 10.1080/16078454.2020.1738098
9. Wang CY, Canali S, Bayer A, et al. Iron, erythropoietin, and inflammation regulate hepcidin in Bmp2-deficient mice, but serum iron fails to induce hepcidin in Bmp6-deficient mice. *Am J Hematol*. 2019;94(2):240–248. DOI: 10.1002/ajh.25366
10. Youssef SR, Hassan EH, Morad CS, et al. Erythroferrone Expression in Anemic Rheumatoid Arthritis Patients: Is It Disordered Iron Trafficking or Disease Activity? *J Inflamm Res*. 2021;14:4445–4455. DOI: 10.2147/JIR.S327465
11. Qasim S, Alamgeer, Saleem M, et al. Appraisal of the antiarthritic potential of prazosin via inhibition of proinflammatory cytokine TNF- α : a key player in rheumatoid arthritis. *ACS Omega*. 2021;6(3):2379–2388. DOI: 10.1021/acsomega.0c05698
12. Van Santen S, Van Dongen-Lases EC, 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(12):3672–3680. DOI: 10.1002/art.30623
13. Worwood M, May A. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA Editors. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. P. 175–200.
14. Sakhin VT. Anemia of Chronic Disease: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible classification approaches. *Clinical Oncohematology*. 2019;12(3):344–349. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349
15. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol*. 2021;236(7):4888–4901. DOI: 10.1002/jcp.30247
16. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148–1157. DOI: 10.1056/NEJMra1804281

17. Tsiftoglou AS. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine. *Cells*. 2021;10(8):21–40. DOI: 10.3390/cells10082140
18. Santos-Silva A, Ribeiro S, Reis F, Belo L. Hepcidin in chronic kidney disease anemia. *Vitam Horm*. 2019;110:243–264. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.012
19. Lanser L, Fuchs D, Scharnagl H. Anemia of chronic disease in patients with cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:666638. DOI: 10.3389/fcvm.2021.666638

20. Staroń R, Van Swelm RP, Lipiński P, et al. Urinary hepcidin levels in iron-deficient and iron-supplemented piglets correlate with hepcidin hepatic mRNA and serum levels and with body iron status. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136695. DOI: 10.1371/journal.pone.0136695
21. Bessmeltsev SS, Romanenko NA. Anemia in neoplastic diseases of the blood system: a guide for doctors. Moscow: SIMK; 2017. 228 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Тимофеевич Сахин**, кандидат медицинских наук; e-mail: SahinVT@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5445-6028; SPIN-код 4895-5411

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; SPIN-код 3900-3441

Максим Алексеевич Григорьев, e-mail: moxim56@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3586-9067

Сергей Петрович Казаков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gvkg.ckdl@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059; SPIN-код 5560-3931

Алексей Владимирович Сотников, доктор медицинских наук; e-mail: sotnikovav@inbox.ru; SCOPUS: 57198115199; WoS: G6231-2016; SPIN-код 3295-8212;

Александр Волеславович Гордиенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN-код 5049-3501

Дмитрий Владимирович Носович, кандидат медицинских наук; e-mail: nozovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2891-4747; SPIN-код: 2318-4509

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ngc@list.ru; ORCID: 0000-0002-1309-7265

AUTHORS INFO

***Valery T. Sakhin**, candidate of medical sciences; e-mail: SahinVT@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5445-6028; SPIN code 4895-5411

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; SPIN code 3900-3441

Maxim A. Grigoriev, e-mail: moxim56@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3586-9067

Sergey P. Kazakov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gvkg.ckdl@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059; SPIN code 5560-3931

Alexey V. Sotnikov, doctor of medical sciences; e-mail: sotnikovav@inbox.ru; SCOPUS: 57198115199; WoS: G6231-2016; SPIN code 3295-8212

Aleksandr V. Gordienko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN code 5049-3501

Dmitriy V. Nosovich, candidate of medical sciences; e-mail: nozovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2891-4747; SPIN code: 2318-4509

Oleg A. Rukavitsyn, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ngc@list.ru; ORCID: 0000-0002-1309-7265

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author