

На правах рукописи

Сахин Валерий Тимофеевич

**АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ
НА ОСНОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАТОГЕНЕЗА**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научные консультанты:

Крюков Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Стуклов Николай Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Романенко Николай Александрович – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России

Богданов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Защита состоится «18» декабря 2025 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова (Филиал) ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «16» октября 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад Кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) развивается у пациентов с опухолевыми, инфекционными, аутоиммунными и воспалительными заболеваниями [Weiss G., 2005; Nemeth E. et al., 2014; Weiss G. et al., 2019]. Также доказана возможность развития АХЗ при таких патологических состояниях, как хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность [Jankowska E. A. et al., 2013; Kurz K. et al., 2020], патология коронарных артерий [Lanser L. et al., 2021], хронические заболевания дыхательной системы и даже ожирение [Similowski T. et al., 2006; Sonnweber T. et al., 2018; Pizzini A. et al., 2020]. Установлена широкая распространенность этой анемии при различных патологических состояниях. По частоте встречаемости в человеческой популяции АХЗ уступает только железодефицитной анемии (ЖДА), а среди госпитализированных в стационар пациентов занимает первое место [Kassebaum N. J. et al., 2014; Fraenkel P. G., 2015]. При каждом патологическом состоянии частота развития АХЗ широко варьирует [Ludwig H. et al., 2013; Song S. N. J. et al., 2013; Mars N. J. et al., 2019].

Помимо широкой распространенности, установлена четкая взаимосвязь между развитием АХЗ и ухудшением течения и исхода основного заболевания, а также снижением качества жизни пациентов [Crawford J. et al., 2002].

Для АХЗ характерен достаточно сложный и многокомпонентный патогенез [Weiss G. et al., 2019; de las Cuevas Allende R. et al., 2021; Lanser L. et al., 2021]. Многие звенья патогенеза этой анемии не до конца изучены, а результаты ранее выполненных исследований значимо различаются.

В настоящее время большинством исследователей АХЗ выделяются три основных механизма ее развития: нарушения обмена железа, нарушение синтеза и биологической активности эритропоэтина (ЭПО), нарушение регуляторных процессов эритропоэза [Weiss G. et al., 2019; Lanser L. et al., 2021].

Несмотря на выделение ведущих механизмов развития АХЗ, результаты работ, в которых изучаются отдельные компоненты патогенеза, достаточно противоречивы или неоднозначны. Сохраняется высокая актуальность дальнейших исследований для выделения ведущих факторов развития этой анемии [Weiss G. et al., 2019; Lanser L. et al., 2021].

Опубликованные исследования, в которых оценивались все известные факторы развития АХЗ, немногочисленны. В связи с этим сохраняется высокая актуальность столь глубокого изучения патогенеза АХЗ, а также способов ее диагностики у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией.

Отсутствуют необходимые диагностические модели, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью проводить дифференциальную диагностику разных типов анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией.

Отсутствует (на сегодняшний день не обоснована и не разработана) классификация АХЗ на основании ведущих факторов ее развития (обмен железа, ЭПО, цитокины) [Han J., Wang K., 2021].

Данное исследование закладывает патогенетически обоснованное и математически доказанное основание для разработки новых подходов к лечению АХЗ, применимых в клинической практике у пациентов с исследованными патологическими состояниями.

Степень разработанности темы исследования

Значительная часть работ посвящена изучению влияния различных цитокинов на развитие АХЗ. Исследовалось воздействие отдельных цитокинов на обмен железа [Miller L. et al., 1991; Weiss G. et al., 1997], эритропоэз [Means R. T., 2003; Caiado F. et al., 2021; Valente de Souza L. et al., 2021], синтез и биологическую активность ЭПО [Jelkmann W., 1998; La Ferla K. et al., 2002; Jelkmann W., 2011]. Большинство ранее проведенных работ выполнено на небольшой выборке пациентов и посвящено исследованию одного или двух цитокинов и их влиянию на один из компонентов патогенеза анемии. Ограничены данные о значении цитокинов в развитии АХЗ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. В нескольких исследованиях изучалось влияние цитокинов на развитие анемии без уточнения ее генеза. Приведенные выше факты отражают высокую актуальность исследования значения цитокинов в развитии АХЗ при различных патологических состояниях.

Также исследуется влияние одного из ключевых регуляторов обмена железа – гепцидина – на развитие АХЗ и его взаимосвязь с цитокинами [Nemeth E. et al., 2004]. Оценивалось воздействие ИЛ-6 на секрецию гепцидина. В ряде работ показано стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез гепцидина [Steinbicker A. U. et al., 2011; Maueur C. et al., 2014]. В то же время недостаточно изучено (или изучено только в экспериментальных исследованиях) влияние других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α), интерферон – гамма (ИНФ- γ) на секрецию гепцидина [Huang P. et al., 2017; Kanamori Y. et al., 2017].

Актуальным остается определение роли растворимого рецептора трансферрина (sTfR) как в патогенезе АХЗ, так и в качестве потенциального диагностического маркера этой анемии [Weiss G. et al., 2019]. Одним из спорных

вопросов остается влияние воспаления на концентрацию этого показателя. Некоторыми авторами отмечается негативный эффект системного воспаления на возможность использования sTfR для диагностики АХЗ [Weiss G. et al., 2019]. Существует и диаметрально противоположное мнение, согласно которому воспаление не влияет на концентрацию sTfR и использование этого показателя рекомендовано для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА [Speeckaert M. M. et al., 2010; Theurl I. et al., 2010]. Имеющиеся неоднозначные результаты ранее выполненных исследований определяют актуальность дальнейшего исследования sTfR в патогенезе АХЗ и в качестве лабораторного маркера этой анемии.

Получены данные об изменении секреции и биологической активности ЭПО, но результаты выполненных исследований противоречивы. Некоторыми исследователями отмечается не соответствующая тяжести анемии концентрация ЭПО [Camacho J. et al., 1992; Krzyzanski W. et al., 2016]. По другим данным, у этой категории больных снижен клеточный ответ на эндогенный ЭПО [Spivak J. L. et al., 1989; De Luca A. et al., 1993; Mitsuyasu R. T. et al., 1994]. В нескольких экспериментальных и клинических работах указывается, что подобные изменения обусловлены действием провоспалительных цитокинов [Weiss G. et al., 2019]. Получены данные о том, что на синтез ЭПО оказывают влияние гипоксия и дефицит железа, тем самым способствуя формированию порочного круга [Nai A. et al., 2016; Latour C. et al., 2017].

Таким образом, не определены механизмы развития анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. Не ясно, какой именно патогенетический механизм (сочетание механизмов) является ключевым для развития анемии в указанных группах пациентов. В этой связи не исследован вклад показателей, характеризующих обмен железа (гепцидин, sTfR), про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β), а также ЭПО [Mast A. E. et al., 1998; Huibers M. H. et al., 2020]. Имеющиеся противоречивые данные, а также небольшое число проведённых исследований определяют актуальность исследования значения ЭПО в патогенезе АХЗ.

Представленные выше данные подтверждают необходимость проведения более глубоких и систематизированных исследований, направленных на углубление понимания патогенеза, улучшение диагностических подходов и индивидуализации терапии АХЗ.

Цель исследования

Изучить ведущие патогенетические особенности развития АХЗ. Обосновать и разработать новые подходы к диагностике и лечению больных с АХЗ.

Задачи исследования

1. Исследовать значение гепцидина, sTfR, нарушений обмена железа в развитии АХЗ у больных с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.
2. Изучить влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии АХЗ у больных с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.
3. Оценить особенности секреции ЭПО при развитии АХЗ у больных с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.
4. Выделить ведущие патогенетические факторы развития АХЗ для каждой из исследуемых нозологических форм.
5. Создать математические модели, позволяющие проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА в группах больных с солидными злокачественными новообразованиями, хроническими воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.
6. Разработать критерии дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА на основании наиболее информативных параметров у больных с солидными злокачественными новообразованиями, хроническими воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.
7. На основании полученных данных разработать классификацию АХЗ по ведущему патогенетическому фактору ее развития, пригодную к использованию в клинической практике.

Научная новизна

Впервые выполнено комплексное исследование основных патогенетических факторов развития АХЗ у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.

На основании результатов исследования провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, показателей обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина железом – КНТ, ферритин, трансферрин), регуляторов обмена железа (гепцидин и растворимый рецептор трансферрина) и ЭПО доказаны различия в ведущих патогенетических механизмах

развития АХЗ в каждой из исследуемых групп пациентов.

Предложена рабочая классификация АХЗ, основанная на выделении ведущих патогенетических механизмов, приводящих к ее развитию. Открыта возможность применения патогенетически обоснованных подходов к лечению АХЗ.

Разработаны математические модели, а также определены новые диагностические критерии, позволяющие проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА в группах больных с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам исследования установлено, что для 65–70 % пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией характерно развитие АХЗ как в изолированной форме, так и в сочетании с ЖДА.

Выявлены различия в профилях секреции цитокинов и их влияния на развитие АХЗ при злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и ВИЧ-инфекции. У пациентов со злокачественными новообразованиями и АХЗ установлены максимальные концентрации ИЛ-6 (73,3 (6,2–51) пг/мл), ФНО- α (24,4 (15,3–60,7) пг/мл), ИНФ- γ (22,2 (6,6–35,2) пг/мл) и ИЛ-10 (8,7(4,7–12,1) пг/мл) в сравнении с пациентами двух групп с анемией и контрольной группой ($p < 0,05$). У пациентов с АХЗ и воспалительными заболеваниями суставов выявлены максимальные концентрации ИЛ-6 (52,8 (22,9–66,9) пг/мл), ФНО- α (10 (4–6) пг/мл), ИЛ-10 (7,1 (4–6) пг/мл) в сравнении с пациентами остальных групп. У пациентов с АХЗ и ВИЧ-инфекцией выявлены максимальные концентрации ИЛ-6 (36,6 (11,5–51,1) пг/мл), ИЛ-10 (21,6 (11,4–28,8) пг/мл) в сравнении с пациентами остальных групп.

На основании корреляционного анализа показаны ключевые особенности патогенеза АХЗ при солидных злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов, ВИЧ-инфекции. У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями в развитии АХЗ наибольшее значение имеет увеличение секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ($r = -0,88$), ФНО- α ($r = -0,77$), а также регулятора обмена железа – гепцидина ($r = -0,66$). У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ доказано ведущее значение увеличения секреции таких цитокинов, как ФНО- α ($r = -0,7$), ИЛ-10 ($r = -0,64$), ИЛ-6 ($r = -0,63$) и чрезмерной секреции гепцидина ($r = -0,6$). В развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией важное влияние оказывает увеличение секреции таких цитокинов, как ФНО- α ($r = -0,88$), ИЛ-10 ($r = -0,75$), ИЛ-6 ($r = -0,62$), на фоне

нормальной концентрации гепцидина.

Установлено, что для пациентов с АХЗ и воспалительными заболеваниями суставов характерна чрезмерная секреция гепцидина (504,9 (150–800) нг/мл), для пациентов с солидными злокачественными новообразованиями – его повышенная секреция (47,3 (29,7–60,5) нг/мл), а у пациентов с ВИЧ-инфекцией – нормальная концентрация гепцидина (22,2 (20,8–22,5) нг/мл). Показано различное влияние гепцидина на развитие АХЗ при каждом из исследуемых патологических состояний. Выявлено заметное воздействие гепцидина на уровень гемоглобина при развитии АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями ($r=-0,66$) и воспалительными заболеваниями суставов ($r=-0,6$), а также его слабое влияние у пациентов с ВИЧ-инфекцией ($r=0,4$).

Доказано, что различия в профилях секреции цитокинов приводят к сниженной, не соответствующей тяжести анемии или, наоборот повышенной секреции ЭПО у пациентов со злокачественными новообразованиями (16,8 Ед/мл), воспалительными заболеваниями суставов (15,5 Ед/мл) и ВИЧ-инфекцией (28,5 Ед/мл) соответственно.

У пациентов с АХЗ доказана взаимосвязь между ЭПО и цитокинами. Также определено различное влияние цитокинов на концентрацию ЭПО у пациентов с АХЗ. У пациентов со злокачественными новообразованиями и АХЗ в отношении ЭПО выявлена сильная взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=-0,71$), ФНО- α ($r=-0,67$), заметная взаимосвязь с ИЛ-10 ($r=0,52$). Между ЭПО, ИНФ- γ , ИЛ-1 β обнаружена умеренная и слабая взаимосвязь соответственно. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в отношении ЭПО выявлена сильная взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=-0,85$), ИЛ-10 ($r=0,72$), заметная взаимосвязь с ФНО- α ($r=-0,52$), ИНФ- γ ($r=0,67$) и слабая взаимосвязь с ИЛ-1 β ($r=-0,28$). У пациентов с ВИЧ-инфекцией и АХЗ в отношении ЭПО установлена сильная отрицательная взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=-0,71$) и ИЛ-1 β ($r=-0,82$), сильная положительная взаимосвязь с ИНФ- γ ($r=0,83$) и ИЛ-10 ($r=0,7$) и заметная взаимосвязь с ФНО- α ($r=-0,6$).

По результатам исследования определены лабораторные маркеры и разработаны диагностические модели, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА при каждом из исследуемых патологических состояний. Установлено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов наибольшей диагностической ценностью для проведения дифференциальной диагностики этих двух типов анемий обладают гепцидин и ферритин. Полученные на основе этих показателей математические модели позволяют проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у пациентов с

солидными злокачественными новообразованиями и пациентов с воспалительными заболеваниями суставов. У пациентов с ВИЧ-инфекцией наибольшей диагностической ценностью для проведения дифференциальной диагностики этих двух типов анемий обладают ферритин и ИЛ-6. Разработана математическая модель, позволяющая с учётом показателей ферритина, ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка (СРБ) и числа эритроцитов проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

На основании полученных данных об особенностях развития и ведущих причинах формирования АХЗ при трех исследуемых патологических состояниях предложена классификация данного типа анемии с учётом ведущих патогенетических факторов ее развития. Разработанная классификация АХЗ позволит оптимизировать ее лечебную тактику у каждого отдельно взятого больного.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое обследование 143 (121 – с анемией, 22 – без анемии) пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, 126 (104 – с анемией, 22 – без анемии) человек с воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидный артрит - РА, псориатический артрит - ПсА, анкилозирующий спондилоартрит - АС) и 125 (101 – с анемией, 24 – без анемии) больных с ВИЧ-инфекцией. Пациентам со злокачественными новообразованиями проводилось стадирование заболевания на основании классификации TNM. У пациентов с воспалительными заболеваниями выполнялась оценка активности заболевания и функциональной недостаточности суставов (ФНС). При РА и ПсА рассчитывался индекс активности заболевания (DAS28), а при АС также высчитывался индекс активности BASDAS. Для характеристики течения ВИЧ-инфекции оценивали клиническую стадию заболевания (на основании Российской клинической классификации), число CD4-лимфоцитов в крови, статус антиретровирусной терапии (АРВТ).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся клинический анализ крови, биохимическое исследование крови с определением концентрации железа, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), ферритина, СРБ, КНТ. Выполнено исследование таких показателей обмена железа, как гепцидин, трансферрин и sTfR. У каждого пациента также изучались концентрации ЭПО и таких цитокинов, как ИЛ-6, ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α .

Методы статистической обработки полученных результатов включали описательную статистику, сравнительный, корреляционный, дискриминантный анализы и ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Анемия у 65–70 % больных со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией патогенетически является АХЗ, возможно ее сочетание с железодефицитной анемией.

2. Для АХЗ у пациентов с исследуемыми патологическими состояниями характерен сложный многокомпонентный патогенез. В ее развитии имеют важное значение повышенная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушения обмена железа, уменьшение синтеза и/или биологической активности ЭПО, угнетение эритропоэза.

3. У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов, ВИЧ-инфекцией имеются различия в ведущих механизмах, приводящих к развитию АХЗ. У больных с солидными злокачественными новообразованиями в развитии АХЗ наибольшее значение имеют увеличение секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , а также ключевого регулятора обмена железа – гепцидина – в сочетании с подавленной секрецией ЭПО и угнетением эритропоэза. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ наибольшее влияние оказывают увеличение секреции провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, чрезмерная секреция гепцидина в сочетании с нарушением эритропоэза на фоне не соответствующего тяжести анемии синтеза ЭПО. В развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в патогенезе АХЗ наибольшее значение имеют увеличение секреции провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов на фоне нормальной концентрации гепцидина в сочетании со сниженной биологической активностью ЭПО, проявляющейся в нарушении эритропоэза на фоне его повышенного образования.

4. Разработанная классификация АХЗ применима в широкой клинической практике и будет способствовать более эффективному проведению патогенетически обоснованной терапевтической коррекции этой анемии.

5. Разработанные математические модели, а также диагностические критерии дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией позволяют эффективно проводить дифференциальную диагностику этих двух типов анемий.

Апробация работы

Основные положения и результаты проведенного исследования обсуждены и доложены на: 1) IV межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (г. Рязань, 5-7 октября 2017 г.), 2) III

Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии» (г. Москва, 10 марта 2017 года), 3) II научно-практической конференции «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» (г. Санкт-Петербург, 25-26 мая 2018 г.), 4) V межрегиональной научно-практической конференции «Современные вопросы гематологии в клинической практике» (г. Рязань, 26-28 сентября 2019 г.), 5) IX Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (г. Москва, 28-29 ноября 2019 г.), 6) IV научно-практической конференции «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» (г. Санкт-Петербург, 22-23 октября 2020 г.), 7) Всероссийской научно-практической школе онкологов и радиологов (г. Нижний Новгород, 30-31 октября 2020 г.), 8) X юбилейной научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (г. Москва, 26 ноября 2020 г.), 9) ежегодной научно-практической онлайн-конференции «Гематология Санкт-Петербурга 2020. Новые горизонты 2020-2021» (г. Санкт-Петербург, 4-5 декабря 2020 г.), 10) региональной научно-практической конференции Ассоциации онкологов России в СКФО «Новости и достижения в онкологии» (г. Ставрополь, 26 февраля 2021 г.), 11) научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммунотерапии» (Московская область, г. Коломна, 27 марта 2021 г.), 12) IV терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (г. Санкт-Петербург, 27 мая 2021 г.), 13) Юбилейной научной конференции «Кафедра факультетской терапии: сохраняя традиции Боткинской школы» (г. Санкт-Петербург, 18 ноября 2021 г.), 14) конференции «Диагностика и лечение онкологических и гематологических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Уверенное настоящее – без страха в будущее» (г. Москва, 19 мая 2022 г.), 15) Общероссийской конференции «Современная онкология: из центра в регионы – II» (г. Курск, 26 мая 2022 г.), 16) межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики. Год 2022: Менеджмент крови пациента» (г. Москва, 16 сентября 2022 г.), 17) Научно-практическом форуме «Школа гематолога» (г. Рязань, 7 октября 2022 г.), 18) Научно-практической конференции, посвященной 190-летию со дня рождения С. П. Боткина «Научно-педагогическая школа клиницистов профессора С. П. Боткина и его вклад в развитие отечественной медицины» (г. Санкт-Петербург, 12 октября 2022 г.), 19) XI Всероссийской конференции «Актуальные вопросы гематологии» (г. Москва, 17 марта 2023 г.), 20) Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2020» (г. Санкт-Петербург, 15-16 октября 2020 г.), 21) European congress of rheumatology, Frankfurt, 3-6 June 2020 (Европейском

конгрессе ревматологов, г. Франкфурт, 3-6 июня 2020 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, применяются в лечебной практике гематологического и онкологического центров ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, отделениях терапевтического и инфекционного профиля ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневского» Минобороны России.

Полученные данные также могут использоваться в практической деятельности гематологов, терапевтов, ревматологов, онкологов, инфекционистов и других специалистов, сталкивающихся с оказанием помощи пациентам с анемиями при различных заболеваниях.

Публикации

По теме диссертации изданы 41 научная публикация, из которых статей ВАК/РУДН/МБЦ/RSCI - 17, из них статьи ВАК с ИФ/ВАК K1, K2/МЦБ/RSCI - 16.

Соискателем опубликовано 5 монографий (в качестве соавтора). По теме диссертационного исследования получены 3 патента на изобретение. Изданы 1 клинические рекомендации Минздрава России (в качестве соавтора).

Личное участие автора в получении результатов

Автором выполнен анализ литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн работы, создана база данных всех включенных в исследование пациентов, сформирован дизайн исследования и выделены группы пациентов, произведены статистическая обработка и описание полученных данных, сформулированы выводы и представлены практические рекомендации. Помимо этого, соискателем были подготовлены визуализационно-информационные материалы (презентации) для апробации и публичной защиты диссертации, а также материалы для публикации статей по данной теме.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (п.1, п. 2, п. 3 паспорта специальности), так как в ней выполнено:

1. Изучение этиологии и патогенеза анемии при заболеваниях соединительной ткани, злокачественных новообразованиях внутренних органов человека.
2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений анемии хронических заболеваний при патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, иммунологических и биохимических методов исследований.
3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и

дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (п. 1, п. 3 паспорта специальности), так как в ней выполнено:

1. Изучение системы кроветворения и состава крови у человека с использованием иммунологических, молекулярно-биологических методов.
2. Исследование по изучению этиопатогенетических механизмов становления и развития приобретенной болезни системы крови (анемия хронических заболеваний), основанное на достижениях естественных и фундаментальных наук (иммунологии, биохимии).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 262 машинописной странице и состоит из введения, семи глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня используемых сокращений и списка литературы. Он включает 380 источников (37 – отечественных и 343 – зарубежных авторов). Диссертация содержит 46 таблиц и 3 схемы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В описательное исследование одномоментного среза включены 394 пациента (326 – с анемией, 68 – контрольная группа), проходивших лечение с 2016 г. по 2020 г. с одним из патологических состояний: солидные злокачественные новообразования, воспалительные заболевания суставов (РА, ПсА, АС), ВИЧ-инфекция.

Набор пациентов осуществлялся на базе отделения гематологии и химиотерапии, отделения ревматологии, отделений терапевтического профиля, отделения для лечения больных с ВИЧ-инфекцией Федерального государственного казенного учреждения «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны России.

В каждой выборке пациентов формировалось три группы с анемией различного генеза и контрольная группа пациентов без анемии. В 1-ю группу включены пациенты с АХЗ, во 2-ю – пациенты с ЖДА, в 3-ю – пациенты с сочетанием АХЗ и ЖДА. Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): у мужчин число эритроцитов < 4 млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л; у женщин число эритроцитов $< 3,8$ млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л).

Разделение на группы больных с анемией проводилось с использованием критериев, предложенных исследователями Van Santen и M. Worwood. Диагноз АХЗ

устанавливался при КНТ >16%, ферритине ≥ 100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л; диагноз ЖДА – при КНТ <16%, ферритине <30 нг/мл, СРБ <10 мг/л; диагноз АХЗ/ЖДА – при КНТ <16%, ферритине <100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л.

Стадирование онкологического заболевания осуществлялось на основании международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM).

Диагноз РА устанавливали на основании классификационных критериев American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism criteria (EULAR) 2010 г. ПсА диагностировали на основании критериев CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis), 2006 г. АС устанавливали на основании классификационных критериев ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group), 2009 г. У всех пациентов оценивали активность заболевания. Функциональную недостаточность суставов (ФНС) определяли у больных с РА, ПсА и АС. При РА и ПсА рассчитывался индекс активности заболевания (DAS28), а при АС также вычисляли индекс активности BASDAS.

Диагноз ВИЧ-инфекции, определение стадии заболевания устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России от 2020 г.

Основными критериями включения в исследование были возраст пациента более 18 лет и наличие доказанного солидного злокачественного новообразования, одного из трех воспалительных заболеваний суставов или ВИЧ-инфекции.

Общие критерии исключения пациентов из исследования – большие оперативные вмешательства в предшествующем месяце, лабораторные или клинические признаки кровотечения, прием препаратов железа, витамина D, B₁₂ или фолиевой кислоты в предшествующий месяц, скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м².

В качестве дополнительного критерия исключения для пациентов со злокачественными новообразованиями было специализированное лечение по поводу злокачественного новообразования в предшествующем месяце (химиотерапия или лучевая терапия).

Дополнительные критерии исключения для пациентов с воспалительными заболеваниями суставов включали проведение генно-инженерной биологической терапии в предшествующие 6 месяцев или цитостатической терапии в предшествующий месяц.

Дополнительными критериями исключения пациентов с ВИЧ-инфекцией явились наличие у пациента злокачественного новообразования или ревматического заболевания, активные вирусные гепатиты В и/или С, диагностированный легочный или внелегочный туберкулез, прием антиретровирусных препаратов, влияющих на эритропоэз (зидовудин).

Всего в исследование были включены 143 пациента с солидными злокачественными новообразованиями желудка, пищевода, толстой кишки, прямой кишки, легких и молочной железы, в том числе 121 пациент с анемией различного генеза и 22 пациента без анемии, составившие контрольную группу.

В группу АХЗ (КНТ 19,9 [12,6–22] %, ферритин 443,4 [361,9–574,9] нг/мл, СРБ 163,4 [137,3–169,4] мг/л) вошли 42 пациента (31 мужчина, 11 женщин, средний возраст составил 60 [56–65] лет). У 7 пациентов диагностирован рак желудка (II стадия – 2 пациента, IV стадия – 5 пациентов), у 3 – рак пищевода (II стадия), у 7 – рак толстой кишки (III стадия – 2 пациента, IV стадия – 5 пациентов), у 2 – рак прямой кишки (III стадия), у 19 – рак легкого (I стадия – 4 пациента, II стадия – 6 пациентов, III стадия – 3 пациента, IV стадия – 6 пациентов), у 4 – рак молочной железы (IV стадия).

В группу ЖДА (КНТ 7,3 [4,2–12,5] %, ферритин 19,3 [10–24,1] нг/мл, СРБ 17,6 [6,6–29,3] мг/л) включены 26 пациентов (18 мужчин, 8 женщин, средний возраст составил 61 [55–68] год). У 6 пациентов диагностирован рак желудка (II стадия – 1 пациент, III стадия – 1 пациент, IV стадия – 4 пациента), у 2 – рак пищевода (II стадия – 1 пациент, III стадия – 1 пациент), у 12 – рак толстой кишки (II стадия – 4 пациента, III стадия – 6 пациентов, IV стадия – 2 пациента), у 4 – рак прямой кишки (II стадия – 2 пациента, III стадия – 1 пациент, IV стадия – 1 пациент), у 2 – рак легкого (II стадия – 1 пациент, III стадия – 1 пациент).

Группу АХЗ/ЖДА (КНТ 15,2 [7,4–21,6] %, ферритин 309 [128,7–520,4] нг/мл, СРБ 53,4 [14,5–64,5] мг/л) составили 53 пациента (35 мужчин, 18 женщин, средний возраст – 61 [56–67] год). У 10 пациентов диагностирован рак желудка (II стадия – 2 пациента, III стадия – 4 пациента, IV стадия – 4 пациента), у 12 – рак толстой кишки (II стадия – 4 пациента, III стадия – 4 пациента, IV стадия – 4 пациента), у 10 – рак прямой кишки (II стадия – 2 пациента, III стадия – 6 пациентов, IV стадия – 2 пациента), у 14 – рак легкого (I стадия – 4 пациента, II стадия – 2 пациента, IV стадия – 8 пациентов), у 8 – рак молочной железы (II стадия – 4 пациента, III стадия – 4 пациента).

В контрольную группу (КНТ 16,1 [9,1–21,6] %, ферритин 158,1 [25,7–236,1] нг/мл, СРБ 27 [4,3–34,9] мг/л) вошли 22 пациента (17 мужчин, 5 женщин, средний возраст составил 63 [53–65] года). У 3 пациентов диагностирован рак желудка (II стадия – 1 пациент, III стадия – 1 пациент, IV стадия – 1 пациент), у 2 – рак пищевода (II стадия – 1 пациент, III стадия – 1 пациент), у 6 – рак толстой кишки (II стадия – 5 пациентов, III стадия – 1 пациент), у 3 – рак прямой кишки (II стадия – 1 пациент, III стадия – 1 пациент, IV стадия – 1 пациент), у 3 – рак легкого (II стадия – 1 пациент,

III стадия – 1 пациент, IV стадия – 1 пациент), у 3 – рак молочной железы (II стадия – 2 пациента, III стадия – 1 пациент).

Среди пациентов с анемией у 81 (66,4 %) больного злокачественное новообразование диагностировано впервые, у 12 пациентов (9,9 %) диагностирован рецидив основного заболевания после проведенного комбинированного лечения, у 10 пациентов (8,2 %) – рецидив основного заболевания после проведенного комплексного лечения, у 18 пациентов (14,8 %) – рецидив основного заболевания после проведенной химиотерапии.

После уточнения генеза анемии только у 26 пациентов (21,5%) из 121 диагностирована классическая ЖДА, тогда как у 42 (34,7 %) диагностирована АХЗ, а у 53 пациентов (43,8 %) выявлены лабораторные критерии сочетания АХЗ и ЖДА. Таким образом, АХЗ в изолированном виде или в сочетании с ЖДА диагностирована у 78,5 % пациентов со злокачественными новообразованиями.

В исследование включены 104 пациента с воспалительными заболеваниями суставов и анемическим синдромом, среди них 54 человека с РА, 27 – с ПсА и 23 – с АС. Контрольную группу составили 22 пациента с такими воспалительными заболеваниями суставов, как РА, ПсА, АС.

В группу АХЗ (КНТ 24,1 [12,8–26,2] %, ферритин 292,7 [146,1–335,1] нг/мл, СРБ 59,4 [10,9–100,2] мг/л) вошел 41 пациент, в том числе 22 пациента с РА (5 мужчин и 17 женщин, средний возраст $55,9 \pm 5,44$ года, DAS-28 – $4,52 \pm 0,72$ балла, ФНС – $2,5 \pm 0,16$ балла, активность заболевания – $2,27 \pm 0,3$ балла), 8 пациентов с ПсА (4 мужчин и 4 женщины, средний возраст $51,5 \pm 0,5$ года, DAS-28 – $5,4 \pm 0,3$ балла, ФНС – $2,5 \pm 0,5$ балла, активность заболевания – $2,5 \pm 0,5$ балла), 11 пациентов с АС (8 мужчин и 3 женщины, средний возраст $44,6 \pm 11,1$ года, BASDAI – $6,6 \pm 0,76$ балла, ФНС – $2,66 \pm 0,33$ балл, активность заболевания – $2,66 \pm 0,33$ балла).

Группу ЖДА (КНТ 8,6 [4,6–12]) %, ферритин 14 [6,2–15,1] нг/мл, СРБ 7,7 [1,7–8,6] мг/л) составили 29 пациентов, в том числе 18 пациентов с РА (18 женщин, средний возраст $51,6 \pm 3,6$ года, DAS-28 – $5,7 \pm 0,3$ балла, ФНС – $2,5 \pm 0,16$ балла, активность заболевания – $2,6 \pm 0,2$ балла), 6 пациентов с ПсА (2 мужчин и 4 женщины, средний возраст $56,5 \pm 10,5$ года, DAS-28 – $5,2 \pm 0,4$ балла, ФНС – $2,5 \pm 0,5$ балла, активность заболевания – $2,4 \pm 0,3$ балла), 5 пациентов с АС (5 мужчин, средний возраст 39 ± 6 года, BASDAI – $5,3 \pm 0,8$ балла, ФНС – $2,5 \pm 0,5$ балла, активность заболевания – $2,5 \pm 0,5$ балла).

В группу АХЗ/ЖДА (КНТ 13,9 [7,7–17,2] %, ферритин 59 [12–92,3] нг/мл, СРБ 36,2 [11,7–48,9] мг/л) включены 34 пациента, среди них 14 пациентов с РА (2 мужчин и 12 женщин, средний возраст $44,4 \pm 4,1$ года, DAS-28 – $4,4 \pm 0,7$ балла, ФНС – $2,3 \pm 0,2$ балла, активность заболевания – $2 \pm 0,5$ балла), 13 пациентов с ПсА (6 мужчин и 7

женщин, средний возраст $63 \pm 5,6$ года, DAS-28 – $4,9 \pm 0,2$ балла, ФНС – $2,5 \pm 0,5$ балла, активность заболевания – $2,5 \pm 0,5$ балла), 7 пациентов с АС (7 женщин, средний возраст 30 ± 2 года, BASDAI – $6,3 \pm 0,5$ балла, ФНС – $2 \pm 0,3$ балла, активность заболевания – $1,75 \pm 0,4$ балла).

В контрольную группу (КНТ 23,1 [16,6–27,8] %, ферритин 78,5 [36–90,7] нг/мл, СРБ 4,6 [1,2–5,8] мг/л) вошли 22 пациента, в том числе 7 пациентов с РА (3 мужчин и 4 женщины, средний возраст $53,5 \pm 2,74$ года, DAS-28 – $4,2 \pm 0,2$ балла, ФНС – $2,6 \pm 0,2$ балла, активность заболевания – $2,8 \pm 0,1$ балла), 10 пациентов с ПсА (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст $46,3 \pm 4,65$ года, DAS-28 – $4,7 \pm 0,1$ балла, ФНС – $2,4 \pm 0,24$ балла, активность заболевания – $2,6 \pm 0,24$ балла), 5 пациентов с АС (4 мужчин и 1 женщина, средний возраст $43,5 \pm 3,27$ года, BASDAI – $4,92 \pm 0,73$ балла, ФНС – $2,25 \pm 0,25$ балла, активность заболевания – $2,25 \pm 0,25$ балла).

После уточнения генеза анемии у 41 пациента (39,4 %) диагностирована АХЗ, у 29 пациентов (27,8 %) выявлено сочетание АЖЗ/ЖДА, у 34 пациентов (32,6%) обнаружена ЖДА. Доля пациентов с АХЗ в изолированной форме или в сочетании с ЖДА составила 67,2 %.

В исследование включено 125 пациентов с ВИЧ-инфекцией: 101 человек – с анемией и 24 – без анемии.

В группу АХЗ (КНТ 16,9 [10,2–23,1] %, ферритин 638,7 [326–861] нг/мл, СРБ 54,5 [4,8–103,3] мг/л) вошли 36 пациентов (19 мужчин, 17 женщин), средний возраст которых составил $41,7 [29,9–53,5]$ года. У трех пациентов установлена 2Б стадия ВИЧ-инфекции, у 21 – 4А стадия, у 12 – 4В стадия заболевания. В этой группе только у 21 пациента проводили антиретровирусную терапию (АРВТ), у 12 человек АРВТ не проводили, еще у трех пациентов диагноз ВИЧ-инфекции установлен впервые. Число CD4+ клеток в группе составило $37,2 [6–61]$ клеток в 1 мкл крови (кл/мкл).

В группу ЖДА (КНТ 11,1 [4,7–13,7] %, ферритин 29 [4,2–38,9] нг/мл, СРБ 2,9 [0,4–1,6] мг/л) включены 35 пациентов (18 мужчин, 17 женщин) (средний возраст $35,4 [28,3–42,5]$ года). У 9 пациентов диагностирована 3А стадия ВИЧ-инфекции, у 21 – 4А стадия, у 5 – 4Б стадия заболевания. У 17 пациентов проводилась АРВТ, у 13 – ее не проводили. Среднее число CD4+ клеток в этой группе пациентов составило $406,5 [176–542]$ в 1 мкл крови (кл/мкл).

Группу АХЗ/ЖДА (КНТ 13,2 [9,8–14] %, ферритин 156,2 [123–235] нг/мл, СРБ 5,9 [0,5–8,2] мг/л) составили 30 пациентов (18 мужчин, 12 женщин); средний возраст $41,2 [31,2–51,2]$ года. У 3 пациентов диагностирована 3А стадия заболевания, у 21 – 4А стадия, у 6 – 4Б стадия ВИЧ-инфекции. У 18 пациентов проводилась АРВТ, у 12 – ее не проводили. Среднее число CD4+ клеток в группе составило $295,8 [51–491]$ в 1 мкл крови (кл/мкл).

В контрольную группу (КНТ 17,2 [10,1–21,1] %, ферритин 134,2 [66–157,5] нг/мл, СРБ 4,2 [3–5,4] мг/л) включены 24 пациента (14 мужчин, 10 женщин, средний возраст 37,6 [30,2–44,9] года). По 2 человека в группе имели первую, 2Б и 4А стадию заболевания и 18 человек – 3А стадию ВИЧ-инфекции. Среднее число CD4+ клеток в этой группе больных составило 608 [369–836] в 1 мкл крови (кл/мкл).

После уточнения генеза анемии у 36 пациентов (35,6 %) диагностирована АХЗ, у 35 (34,6 %) обнаружено сочетание АХЗ/ЖДА, у 30 (29,7 %) пациентов выявлена ЖДА. Доля больных с АХЗ в изолированной форме или в сочетании с ЖДА составила 70,2 %.

При поступлении в стационар всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы, такие как MCV (mean corpuscular volume – средний объем эритроцита), MCH (mean corpuscular hemoglobin – среднее содержание гемоглобина в эритроците) и MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration – средняя концентрация гемоглобина в эритроците).

Также определялись уровни сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина, СРБ. Значение КНТ вычисляли по формуле: сывороточное железо, разделенное на ОЖСС и умноженное на 100 %. Дополнительно исследовались концентрации таких регуляторов обмена железа, как гепцидин и sTfR. Также определялись концентрации провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов и ЭПО.

Описательная статистика представлена в виде абсолютных (n) величин для количественных признаков и относительных величин (%) для качественных признаков. У каждого показателя рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Критерий считали достоверным при статистической значимости (p) различий в рассматриваемых выборках менее 0,05. 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 корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. С целью создания диагностической модели, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью в отношении дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, использовался дискриминантный анализ. Для оценки диагностической значимости

полученных моделей, а также других диагностических лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии использован ROC-анализ с расчетом показателя AUC (Area Under Curve – площадь под кривой).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности патогенеза анемии хронических заболеваний у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями

Результаты сравнительного анализа показателей красной крови представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительный анализ числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, значений MCV, MCH у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
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 ¹⁻² =0,005; p ¹⁻³ =0,001; p ¹⁻⁴ =0,005; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ =0,02; p ³⁻⁴ >0,05			
Гемоглобин (г/л)	99,3 (87-118)	111 (91-128)	107(96,5-121,5)	135,3 (125-150)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ >0,05; p ¹⁻⁴ =0,00002; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ =0,002; p ³⁻⁴ =0,0001			
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 ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ =0,04; p ¹⁻⁴ >0,05; p ²⁻³ =0,03; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ =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 ¹⁻⁴ >0,05; p ¹⁻² >0,005; p ¹⁻³ =0,04; p ²⁻³ =0,04; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ =0,009			
Примечание: Ме (LQ-UQ); p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ¹⁻⁴ , p ²⁻³ , p ²⁻⁴ , p ³⁻⁴ – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами;				

В группах АХЗ и АХЗ/ЖДА число эритроцитов меньше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). В этих группах MCV, MCH сопоставимы со значениями этих показателей в контрольной группе ($p>0,05$). В группе ЖДА в сравнении с группой контроля число эритроцитов сопоставимо ($p>0,05$), а значения MCV, MCH меньше ($p<0,05$).

Результаты сравнительного анализа исследуемых цитокинов у пациентов с анемией и контрольной группы представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы больных без анемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
	73,3 (6,2-51)	9,3 (4,4-13,2)	3,4 (1,4-5,9)	3,9 (0,0-5,8)

ИЛ-6, пг/мл	$p^{1-2}=0,0006$; $p^{1-3}=0,0008$; $p^{1-4}=0,0008$; $p^{2-3}=0,001$; $p^{2-4}=0,001$; $p^{3-4}>0,05$			
ФНО-альфа, пг/мл	24,4 (15,3-60,7)	7,2 (4,5-9,6)	4,6 (3,7-6)	4,2 (0,4-6)
	$p^{1-2}=0,004$; $p^{1-3}=0,003$; $p^{1-4}=0,003$; $p^{2-3}=0,001$; $p^{2-4}=0,001$; $p^{3-4}>0,05$			
ИЛ-10, пг/мл	8,7 (4,7-12,1)	6,7 (4,1-11,4)	2,5 (0-5)	6,3 (4,3-10,7)
	$p^{1-2}=0,02$; $p^{1-3}=0,008$; $p^{1-4}=0,005$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}>0,05$; $p^{3-4}>0,05$			
ИЛ-1бета, пг/мл	3,65 (2,6-3,9)	3,8 (3,7-4,2)	3,4 (3,1-3,4)	2,8 (2,9-3,5)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}>0,05$; $p^{1-4}>0,05$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}>0,05$; $p^{3-4}>0,05$			
ИНФ-гамма, пг/мл	22,2 (6,6-35,2)	7,75 (6,3-9,8)	4,9 (3,7-6,1)	5,3 (5,3-6,4)
	$p^{1-2}=0,008$; $p^{1-3}=0,005$; $p^{1-4}=0,005$; $p^{2-3}=0,01$; $p^{2-4}=0,02$; $p^{3-4}>0,05$			
Примечание: Me (LQ-UQ); p^{1-2} , p^{1-3} , p^{1-4} , p^{2-3} , p^{2-4} , p^{3-4} – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

У пациентов с АХЗ выявлены максимальные концентрации ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ и ИЛ-10 в сравнении с пациентами двух групп с анемией и контрольной группой ($p<0,05$). В отношении ИЛ-1 β не обнаружено значимых межгрупповых различий, во всех четырех группах определены сопоставимые концентрации этого цитокина.

Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина, sTfR и ЭПО между пациентами трех групп с анемией и контрольной группой представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина, sTfR, ЭПО у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы больных без анемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
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)
	$p^{1-2}=0,003$; $p^{1-3}=0,0003$; $p^{1-4}=0,0006$; $p^{2-3}=0,004$; $p^{2-4}=0,001$; $p^{3-4}=0,004$			
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)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}>0,05$; $p^{1-4}=0,03$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}=0,03$; $p^{3-4}=0,03$			
Эритропоз тин, Ед/мл	16,8 (12,2-21,4)	39,5 (26,2-36,1)	48,3 (22,4-94,8)	26,2 (20,1-35,3)
	$p^{1-2}=0,002$; $p^{1-3}=0,007$; $p^{1-4}=0,001$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}=0,02$; $p^{3-4}=0,02$			
Примечание: Me (LQ-UQ); p^{1-2} , p^{1-3} , p^{1-4} , p^{2-3} , p^{2-4} , p^{3-4} – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

У пациентов в группе АХЗ выявлена наибольшая концентрация гепцидина в сравнении с пациентами остальных групп ($p<0,05$). 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 обнаружено межгрупповых различий в концентрации sTfR ($p>0,05$). В группе пациентов с АХЗ концентрация

ЭПО меньше в сравнении с пациентами групп АХЗ/ЖДА, ЖДА и контрольной группой. Наибольшая концентрация ЭПО была определена в группе ЖДА ($p < 0,05$).

Для оценки влияния цитокинов на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина у пациентов с АХЗ использовался корреляционный анализ.

Установлено, что у пациентов с АХЗ на число эритроцитов имеет сильное негативное воздействие ИЛ-6 ($r = -0,74$), заметное негативное воздействие ФНО- α ($r = -0,66$) и умеренное негативное воздействие ИЛ-10 ($r = -0,36$). Выявлена слабая корреляционная взаимосвязь между ИНФ- γ и эритроцитами ($r = -0,28$), а также ИЛ-1 β и эритроцитами ($r = -0,25$).

В результате исследования определено, что на концентрацию гемоглобина оказывает сильное негативное влияние ИЛ-6 ($r = -0,88$) и ФНО- α ($r = -0,77$), заметное негативное влияние – ИЛ-10 ($r = -0,63$). Выявлена слабая корреляционная взаимосвязь между концентрациями ИНФ- γ и гемоглобина ($r = -0,26$), а также ИЛ-1 β и гемоглобина ($r = -0,21$).

Исследование влияния цитокинов на секрецию ЭПО у пациентов с АХЗ проводилось методом корреляционного анализа. Установлено, что на концентрацию ЭПО оказывают сильное отрицательное влияние ИЛ-6 ($r = -0,71$), заметное отрицательное влияние ФНО- α ($r = -0,67$), заметное положительное влияние ИЛ-10 ($r = 0,52$), умеренное положительное влияние ИНФ- γ ($r = 0,43$) и слабое положительное влияние ИЛ-1 β ($r = 0,3$).

Оценивалось влияние цитокинов на показатели обмена железа и СРБ. В группе пациентов с АХЗ установлено, что ИЛ-6 имеет сильную положительную взаимосвязь с СРБ ($r = 0,7$), сильную отрицательную взаимосвязь с ОЖСС ($r = -0,77$) и трансферрином ($r = -0,78$), заметную отрицательную взаимосвязь с железом ($r = -0,64$), заметную положительную взаимосвязь с ферритином ($r = 0,67$). Также показано, что ФНО- α имеет сильную положительную взаимосвязь с СРБ ($r = 0,71$), ферритином ($r = 0,8$), сильную отрицательную взаимосвязь с ОЖСС ($r = -0,8$), заметную отрицательную взаимосвязь с концентрациями железа ($r = -0,6$) и трансферрина ($r = -0,6$). Для ИЛ-10 установлена сильная положительная взаимосвязь с СРБ ($r = 0,85$), сильная отрицательная взаимосвязь с ОЖСС ($r = -0,8$) и трансферрином ($r = -0,71$), заметная отрицательная взаимосвязь с железом ($r = -0,54$), заметная положительная взаимосвязь с ферритином ($r = 0,6$). Для ИНФ- γ установлена заметная отрицательная взаимосвязь с железом ($r = -0,51$), ОЖСС ($r = -0,61$) и трансферрином ($r = -0,67$), заметная положительная взаимосвязь с СРБ ($r = 0,51$), ферритином ($r = 0,52$). В отношении ИЛ-1 β выявлена заметная положительная взаимосвязь с ферритином ($r = 0,5$), заметная отрицательная взаимосвязь с трансферрином ($r = -0,54$), умеренная

отрицательная взаимосвязь с железом ($r=-0,47$) и ОЖСС ($r=-0,48$), умеренная положительная взаимосвязь с СРБ ($r=0,45$).

Также с помощью расчетов коэффициентов корреляции у пациентов с АХЗ оценивались взаимосвязи между цитокинами и регуляторами обмена железа, гепцидином и sTfR. Установлено, что гепцидин имеет сильную положительную взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=0,71$) и ИЛ-10 ($r=0,7$), сильную отрицательную взаимосвязь с ФНО- α ($r=-0,75$), умеренную отрицательную взаимосвязь с ИНФ- γ ($r=-0,4$) и ИЛ-1 β ($r=-0,32$). Для sTfR выявлена заметная положительная взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=0,6$), заметная отрицательная взаимосвязь с ИЛ-10 ($r=-0,6$), умеренная отрицательная взаимосвязь с ФНО- α ($r=-0,47$), ИНФ- γ ($r=-0,48$) и ИЛ-1 β ($r=-0,4$).

Оценивалось влияние гепцидина и sTfR на число эритроцитов и концентрацию гепцидина. У пациентов с АХЗ для гепцидина показана заметная отрицательная взаимосвязь с числом эритроцитов ($r=-0,55$) и концентрацией гемоглобина ($r=-0,66$). В этой же группе больных для sTfR выявлена заметная отрицательная взаимосвязь с числом эритроцитов ($r=-0,68$) и сильная отрицательная взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r=-0,76$).

В ходе проведенного обследования установлено, что у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями возможно развитие АХЗ, ЖДА, а также сочетание этих двух типов анемий. АХЗ у этой категории больных характеризуется нормоцитарностью, нормохромностью и преимущественно легкой степенью тяжести.

В группе пациентов с АХЗ выявлено меньшее число эритроцитов в сравнении с пациентами с железодефицитной анемией. Полученные данные возможно расценивать как следствие угнетения эритропоэза на фоне имеющегося воспаления. Высокие концентрации СРБ и ферритина в группе АХЗ также свидетельствуют об активации воспаления.

Активация воспаления в группе АХЗ подтверждается высокими концентрациями ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ и ИЛ-10. Не выявлено значимых межгрупповых различий в отношении концентраций ИЛ-1 β .

Наиболее выраженные корреляционные связи между ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина отражают их ключевое значение в подавлении эритропоэза и синтеза гемоглобина.

Влияние цитокинов на развитие АХЗ у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями опосредуется за счет негативного влияния преимущественно ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 на обмен железа. Указанный эффект доказан наличием отрицательных корреляционных связей с концентрацией железа, ОЖСС, трансферрина и положительных корреляционных связей с ферритином. Для ИЛ-1 β

и ИНФ-γ показано наличие слабых или умеренных взаимосвязей с показателями эритропоэза и обмена железа.

В формировании дефицита железа у пациентов с АХЗ также важное значение имеет повышенная секреция гепцидина. Высокая концентрация гепцидина ассоциирована со снижением числа эритроцитов и концентрацией гемоглобина, что подтверждается выявленными значимыми корреляционными связями между этими показателями. Несмотря на то, что во всех трех группах больных с анемиями не выявлено различий в концентрациях sTfR, у всех пациентов с анемией значение этого показателя больше в сравнении с контрольной группой. У больных раком использование этого показателя для дифференциальной диагностики АХЗ от ЖДА нецелесообразно. Повышенные значения этого показателя у пациентов с АХЗ и ЖДА свидетельствуют о его компенсаторном увеличении в ответ на недостаток железа.

Показана не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО в группе пациентов с АХЗ. Недостаточная секреция ЭПО преимущественно обусловлена влиянием ИЛ-6 и ФНО-α, что подтверждается наибольшими коэффициентами корреляции.

Таким образом, у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями в развитии АХЗ имеют важное значение повышение секреции ИЛ-6, ФНО-α и гепцидина, развивающийся на этом фоне функциональный дефицит железа, а также не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО.

Особенности патогенеза анемии хронических заболеваний у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов

Результаты сравнительно анализа показателей красной крови представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительный анализ числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, значений MCV, MCH у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
Эритроциты ($10^{12}/л$)	3,8 (3,6-4,1)	4,2 (3,9-4,4)	4,4 (4,1-4,6)	4,6 (4,3-4,9)
	$p^{1-2}>0,005$; $p^{1-3}=0,001$; $p^{1-4}=0,0001$; $p^{2-3}=0,02$; $p^{2-4}=0,01$; $p^{3-4}=0,04$			
Гемоглобин (г/л)	104,2 (99-114)	101,2 (101-117)	109 (106-114)	141,4 (133-147)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}>0,05$; $p^{1-4}=0,0001$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}=0,0001$; $p^{3-4}=0,0001$			
MCV (фл)	83 (78,9-87,7)	81,7 (77-86)	76,8 (75,8-80,2)	92,5 (93-96)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}>0,05$; $p^{1-4}=0,007$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}=0,003$; $p^{3-4}=0,001$			
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)

	$p^{1-2}>0,005$; $p^{1-3}>0,05$; $p^{1-4}=0,002$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}=0,003$; $p^{3-4}=0,0008$
Примечание: Me (LQ-UQ); $p^{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4}$ – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.	

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкие значения эритроцитов и гемоглобина ($p<0,05$). Также у пациентов с АХЗ число эритроцитов значимо меньше в сравнении с пациентами из группы ЖДА, что может отражать более сильное угнетение эритропоэза. В группе АХЗ, АХЗ/ЖДА и ЖДА не выявлено межгрупповых различий в значениях MCV, MCH. В трех группах пациентов с анемией значения MCV, MCH меньше в сравнении с контрольной группой.

Результаты сравнительного анализа исследуемых цитокинов у пациентов с анемией и контрольной группы представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы больных без анемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
ИЛ-6, пг/мл	52,8 (22,9-66,9)	22 (8,5-20,5)	4,75 (1,5-2,5)	3,9 (0,0-5,8)
	p ¹⁻² =0,01; p ¹⁻³ =0,001; p ¹⁻⁴ =0,001; p ²⁻³ =0,03; p ²⁻⁴ =0,03; p ³⁻⁴ >0,05			
ФНО-альфа, пг/мл	10 (4-6)	5 (4-5)	3,46 (3-4)	3 (2-3)
	p ¹⁻² =0,002; p ¹⁻³ =0,002; p ¹⁻⁴ =0,002; p ²⁻³ =0,01; p ²⁻⁴ =0,03; p ³⁻⁴ >0,05			
ИЛ-10, пг/мл	7,1 (4-6)	3,76 (3-4)	4,7 (3-5)	4 (3-4)
	p ¹⁻² =0,008; p ¹⁻³ =0,008; p ¹⁻⁴ =0,009; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ >0,05			
ИЛ-1бета, пг/мл	2,4 (2-3)	2,21 (2-3)	2,2 (2-2,5)	2,5 (2-3)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ >0,05; p ¹⁻⁴ >0,05; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ >0,05			
ИНФ-гамма, пг/мл	9,8 (8-10)	9,28 (8-10)	9,6 (8-10,5)	8,6 (8-10)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ >0,05; p ¹⁻⁴ >0,05; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ >0,05			
Примечание: Me (LQ-UQ); p ^{1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4} – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

У пациентов с АХЗ выявлены максимальные концентрации ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 в сравнении с пациентами остальных групп ($p<0,05$). Концентрации ИЛ-1 β , ИНФ- γ во всех четырех группах сопоставимы, межгрупповых различий не выявлено ($p>0,05$).

Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина, sTfR и ЭПО между пациентами трех групп с анемией и контрольной группой представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина, sTfR, ЭПО у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы больных без анемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
Гепцидин, нг/мл	504,9 (150–80)	215,7 (8–51,8)	3,4 (2–5)	232 (50,0–300)
	$p^{1-2}=0,008$; $p^{1-3}=0,0001$; $p^{1-4}=0,002$; $p^{2-3}=0,0005$; $p^{2-4}>0,05$; $p^{3-4}=0,003$			
sTfR, нмоль/л	8,6 (3,9-7,1)	6,6 (3,5-6,9)	7 (5,2-8,3)	2,2 (1,5-3,1)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}>0,05$; $p^{1-4}=0,001$; $p^{2-3}>0,05$; $p^{2-4}=0,01$; $p^{3-4}=0,01$			
Эритропоз тин, 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)
	$p^{1-2}=0,005$; $p^{1-3}=0,002$; $p^{1-4}=0,003$; $p^{2-3}=0,01$; $p^{2-4}=0,0004$; $p^{3-4}=0,0001$			
Примечание: Ме (LQ-UQ); p^{1-2} , p^{1-3} , p^{1-4} , p^{2-3} , p^{2-4} , p^{3-4} – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

В группе пациентов с АХЗ выявлена максимальная концентрация гепцидина, превышающая значения этого показателя в других группах ($p<0,05$). У пациентов с АХЗ, АХЗ/ЖДА и ЖДА выявлена более высокая концентрация sTfR в сравнении с пациентами без анемии ($p<0,05$). У пациентов трех групп с анемией не выявлено межгрупповых различий в концентрации sTfR ($p>0,05$).

Концентрация ЭПО во всех группах пациентов, страдающих анемией, выше в сравнении с контрольной группой. В группе пациентов с АХЗ концентрация ЭПО ниже в сравнении с группами больных с АХЗ/ЖДА и ЖДА ($p<0,05$). В группе пациентов с ЖДА выявлена наибольшая концентрация ЭПО, значимо превышающая значения этого показателя в остальных группах ($p<0,05$).

Для оценки влияния цитокинов на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина у пациентов с АХЗ использовался корреляционный анализ.

Установлено, что на число эритроцитов оказывает сильное негативное влияние ИЛ-6 ($r=-0,75$), заметное негативное влияние ФНО- α ($r=-0,58$), ИЛ-10 ($r=-0,54$), ИНФ- γ ($r=-0,51$), ИЛ-1 β ($r=-0,51$).

На концентрацию гемоглобина оказывает сильное негативное влияние ФНО- α ($r=-0,7$), заметное негативное влияние ИЛ-6 ($r=-0,63$), ИЛ-10 ($r=-0,64$), ИНФ- γ ($r=-0,52$) и умеренное негативное влияние ИЛ-1 β ($r=-0,48$).

Исследование влияния цитокинов на секрецию ЭПО у пациентов с АХЗ проводилось методом корреляционного анализа. Установлено, что на концентрацию ЭПО оказывают сильное отрицательное влияние ИЛ-6 ($r=-0,85$), сильное положительное влияние ИЛ-10 ($r=0,72$), заметное отрицательное влияние ФНО- α ($r=-0,52$), заметное положительное влияние ИНФ- γ ($r=0,67$) и слабое отрицательное влияние ИЛ-1 β ($r=-0,28$).

Оценивалось воздействие цитокинов на показатели обмена железа и СРБ. У пациентов с АХЗ выявлено, что ИЛ-6 имеет сильную положительную взаимосвязь с СРБ ($r=0,74$), сильную отрицательную взаимосвязь с железом ($r=-0,85$), заметную

отрицательную взаимосвязь с ОЖСС ($r=-0,53$) и трансферрином ($r=-0,57$), заметную положительную взаимосвязь с ферритином ($r=0,63$). Также показано, что ФНО- α имеет сильную положительную взаимосвязь с ферритином ($r=0,77$), заметную положительную взаимосвязь с СРБ ($r=0,65$) и заметную отрицательную взаимосвязь с концентрациями железа ($r=-0,55$) и ОЖСС ($r=-0,55$) и трансферрина ($r=-0,55$). Обнаружена заметная положительная взаимосвязь между ИЛ-10, СРБ ($r=0,58$) и ферритином ($r=0,56$), заметная отрицательная взаимосвязь между ИЛ-10 и трансферрином ($r=-0,67$), железом ($r=-0,6$) и ОЖСС ($r=-0,58$). Для ИНФ- γ установлена заметная отрицательная взаимосвязь с ОЖСС ($r=-0,55$) и трансферрином ($r=-0,55$), заметная положительная взаимосвязь с ферритином ($r=0,52$), умеренная положительная взаимосвязь с СРБ ($r=0,43$), умеренная отрицательная взаимосвязь с железом ($r=-0,32$). В отношении ИЛ-1 β выявлена заметная положительная взаимосвязь с ферритином ($r=0,56$), умеренная отрицательная взаимосвязь с ОЖСС ($r=-0,46$), трансферрином ($r=-0,4$), умеренная положительная взаимосвязь с СРБ ($r=0,39$) и слабая отрицательная взаимосвязь с железом ($r=-0,29$).

Также с помощью расчетов коэффициентов корреляции у пациентов с АХЗ оценивались взаимосвязи между цитокинами и регуляторами обмена железа, гепцидином и sTfR. Установлено, что гепцидин имеет заметную положительную взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=0,67$) и ИЛ-10 ($r=0,51$), заметную отрицательную взаимосвязь с ФНО- α ($r=-0,53$), умеренную отрицательную взаимосвязь с ИНФ- γ ($r=-0,32$) и слабую взаимосвязь с ИЛ-1 β ($r=0,2$). Для sTfR выявлены заметные положительные взаимосвязи с ИЛ-6 ($r=0,62$), ИЛ-10 ($r=0,67$), ИНФ- γ ($r=0,64$), заметная отрицательная взаимосвязь с ФНО- α ($r=-0,65$), умеренная положительная взаимосвязь с ИЛ-1 β ($r=0,49$).

Оценивалось влияние гепцидина и sTfR на число эритроцитов и концентрацию гепцидина. У пациентов с АХЗ для гепцидина доказана заметная отрицательная взаимосвязь с числом эритроцитов ($r=-0,52$) и концентрацией гемоглобина ($r=-0,6$). В этой же группе больных для sTfR выявлена заметная отрицательная взаимосвязь с числом эритроцитов ($r=-0,5$) и сильная отрицательная взаимосвязь с концентрацией гемоглобина ($r=-0,64$).

В ходе проведенного обследования установлено, что у пациентов с ревматической патологией возможно развитие АХЗ, ЖДА, а также сочетание этих двух типов анемий. АХЗ у этой категории больных характеризуется нормоцитарностью, нормохромностью и преимущественно легкой степенью тяжести.

Для пациентов с АХЗ выявлено более низкое число эритроцитов в сравнении с пациентами с ЖДА. Полученные данные возможно расценивать как угнетение эритропоэза на фоне имеющегося воспаления, что подтверждается высокими концентрациями ферритина и СРБ в группе АХЗ.

Повышенные концентрации ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 у пациентов в группе АХЗ также служат доказательством активации воспаления. При этом не выявлено значимых межгрупповых различий в отношении концентраций ИЛ-1 β и ИНФ- γ . Взаимосвязь цитокинов с числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина свидетельствует об их важном значении в нарушении эритропоэза и нарушении синтеза гемоглобина. Влияние цитокинов на развитие АХЗ у пациентов с ревматической патологией также опосредуется за счет их негативного влияния на обмен железа, следствием чего является формирование функционального дефицита железа и накопление железа в депо организма без возможности его доставки в ткани и органы, нуждающиеся в нем. Указанный эффект доказан наличием негативного влияния цитокинов на концентрацию железа, ОЖСС, трансферрина и положительного влияния на концентрацию ферритина. В развитии функционального дефицита железа также важную роль играет чрезмерная секреция гепцидина у пациентов с АХЗ. Высокая концентрация гепцидина способствует снижению числа эритроцитов и уменьшению синтеза гепцидина, что подтверждается выявленными значимыми корреляционными связями между этими показателями. Несмотря на то, что во всех трех группах пациентов с анемиями не выявлено различий в концентрациях sTfR, у всех пациентов с анемией значение этого показателя больше в сравнении с контрольной группой. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов использование этого показателя для дифференциальной диагностики АХЗ от ЖДА нецелесообразно. Повышенные значения этого показателя у пациентов с АХЗ и ЖДА свидетельствуют о его компенсаторном увеличении в ответ на сформировавшийся дефицит железа. Не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО – еще один важный фактор развития АХЗ у пациентов с ревматической патологией и АХЗ. Недостаточная секреция ЭПО обусловлена влиянием ИЛ-6 и ФНО- α .

Таким образом, у пациентов с ревматической патологией в развитии АХЗ имеют важное значение повышение секреции ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, чрезмерная секреция гепцидина, развивающийся на этом фоне функциональный дефицит железа, а также не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО.

Особенности патогенеза анемии хронических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Результаты сравнительно анализа показателей красной крови представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительный анализ числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, значений MCV, MCH у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,3 (2,7-3,8)	3,7 (3,5-4,1)	3,8 (3,7-4,1)	5 (4,5-5,5)
	p ¹⁻² =0,01; p ¹⁻³ =0,001; p ¹⁻⁴ =0,00002; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ =0,00002; p ³⁻⁴ =0,00002			
Гемоглобин (г/л)	103,8 (91-117)	105,6 (103-113)	102 (98-110)	151,3 (138-160)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ >0,05; p ¹⁻⁴ =0,00001; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ =0,00001; p ³⁻⁴ =0,00001			
MCV (фл)	89,5 (82,3-92,3)	83,7 (78,2-86,8)	77,4 (71,7-83,4)	89,2 (86-91,5)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ =0,001; p ¹⁻⁴ >0,05; p ²⁻³ =0,03; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ =0,0001			
MCH (пг)	31,2 (29,3-33,1)	29,1 (26,2-30,1)	26,3 (24,7-29,2)	30,3 (29-31,6)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ =0,001; p ¹⁻⁴ >0,05; p ²⁻³ =0,04; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ =0,0001			
Примечание: Ме (LQ-UQ); p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ¹⁻⁴ , p ²⁻³ , p ²⁻⁴ , p ³⁻⁴ – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкие значения эритроцитов, гемоглобина ($p<0,05$). Также у пациентов с АХЗ число эритроцитов значимо меньше в сравнении с пациентами из группы ЖДА, что отражает более выраженное подавление эритропоэза. В группе АХЗ, АХЗ/ЖДА и контроля не имеется межгрупповых различий в значениях MCV, MCH. В группе ЖДА значения MCV, MCH значимо ниже в сравнении с остальными группами.

Результаты сравнительного анализа исследуемых цитокинов у пациентов с анемией и контрольной группы представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы больных без анемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
ИЛ-6, пг/мл	36,6 (11,5-51,1)	9,1 (5,1-11,4)	6,2 (1,6-7,2)	1,8 (1,5-2,2)
	$p^{1-2}=0,0001$; $p^{1-3}=0,0003$; $p^{1-4}=0,00001$; $p^{2-3}=0,02$; $p^{2-4}=0,0001$; $p^{3-4}=0,01$			
ФНО-альфа, пг/мл	15,2 (6,1-24,1)	17,3 (7,9-17,3)	6,3 (3,9-8,4)	5,7 (4,2-8)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}=0,008$; $p^{1-4}=0,009$; $p^{2-3}=0,007$; $p^{2-4}=0,007$; $p^{3-4}>0,05$			
ИЛ-10, пг/мл	21,6 (11,4-28,8)	15,5 (7,1-21,6)	8,6 (3,9-9,3)	7,8 (4,8-10,2)
	$p^{1-2}=0,008$; $p^{1-3}=0,0005$; $p^{1-4}=0,003$; $p^{2-3}=0,0009$; $p^{2-4}=0,01$; $p^{3-4}>0,05$			

ИЛ-1бета, пг/мл	16,7 (4,7-28,9)	19,2 (3,9-28,8)	6,1 (3,7-4,4)	3,7 (3,6-3,8)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}=0,0008$; $p^{1-4}=0,0003$; $p^{2-3}=0,0007$; $p^{2-4}=0,0002$; $p^{3-4}>0,05$			
ИНФ-гамма, пг/мл	62,6 (4,6-85,3)	58,3 (8,5-37,5)	8 (2,9-7,4)	6,7 (6,4-6,8)
	$p^{1-2}>0,05$; $p^{1-3}=0,0004$; $p^{1-4}=0,0002$; $p^{2-3}=0,0004$; $p^{2-4}=0,0002$; $p^{3-4}>0,05$			
Примечание: Ме (LQ-UQ); p^{1-2} , p^{1-3} , p^{1-4} , p^{2-3} , p^{2-4} , p^{3-4} – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

У пациентов с АХЗ выявлены максимальные концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 в сравнении с пациентами остальных групп ($p<0,05$). В группах пациентов с АХЗ и АХЗ/ЖДА обнаружены максимальные и практически равные концентрации ФНО-альфа, ИЛ-1бета и ИНФ-гамма, которые статистически значимо превышали концентрации этих цитокинов в группах пациентов с ЖДА и без анемии ($p<0,05$).

Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина, sTfR и ЭПО между пациентами трех групп с анемией и контрольной группой представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты сравнительного анализа концентраций гепцидина, sTfR, ЭПО у пациентов трех групп с анемией и контрольной группы больных без анемии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	Б/А
Гепцидин, нг/мл	22,2(20,8-22,5)	25,1(23,4-28,1)	11,4(1,7-20,8)	24,3 (24,3-29,1)
	p ¹⁻² =0,03; p ¹⁻³ =0,008; p ¹⁻⁴ =0,003; p ²⁻³ =0,008; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ =0,006			
sTfR, нмоль/л	2,4(1,8-3,5)	3,5(2,6-4)	5,34(3,3-6,27)	3(2,6-3,1)
	p ¹⁻² >0,05; p ¹⁻³ =0,002; p ¹⁻⁴ >0,05; p ²⁻³ =0,002; p ²⁻⁴ >0,05; p ³⁻⁴ =0,006			
Эритропоз тин, Ед/мл	28,5(11,2-28,5)	14(8,1-16,3)	15,8(6,2-27,4)	6,3(4,9-7,8)
	p ¹⁻² =0,007; p ¹⁻³ =0,006; p ¹⁻⁴ =0,0003; p ²⁻³ >0,05; p ²⁻⁴ =0,02; p ³⁻⁴ =0,01			
Примечание: Ме (LQ-UQ); p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ¹⁻⁴ , p ²⁻³ , p ²⁻⁴ , p ³⁻⁴ – уровень достоверности различий показателей между исследуемыми группами.				

В группе пациентов АХЗ концентрация гепцидина ниже в сравнении с контрольной группой и группой АХЗ/ЖДА и больше в сравнении с пациентами из группы ЖДА ($p<0,05$).

Между пациентами из групп АХЗ, АХЗ/ЖДА и контрольной группой не выявлено межгрупповых различий в отношении концентрации sTfR. В группе пациентов с ЖДА концентрация sTfR больше в сравнении с пациентами остальных групп ($p<0,05$).

В группе АХЗ определена наибольшая концентрация ЭПО, значимо превышающая концентрации этого показателя в группах АХЗ/ЖДА, ЖДА и пациентов без анемии ($p<0,05$).

Для оценки влияния цитокинов на число эритроцитов и концентрацию гемоглобина у пациентов с ВИЧ-инфекцией и АХЗ использовался корреляционный анализ.

Установлено, что на число эритроцитов оказывает сильное негативное влияние ИЛ-6 ($r=-0,7$), заметное негативное влияние ИНФ- γ ($r=-0,6$) и умеренное негативное влияние ФНО- α ($r=-0,42$), ИЛ-10 ($r=-0,45$) и ИЛ-1 β ($r=-0,32$).

Доказано, что на концентрацию гемоглобина оказывает сильное негативное влияние ФНО- α ($r=-0,88$), заметное негативное влияние ИЛ-6 ($r=-0,62$) и умеренное негативное влияние ИНФ- γ ($r=-0,5$) и ИЛ-1 β ($r=-0,43$). Также выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между концентрацией гемоглобина и ИЛ-10 ($r=-0,75$).

Исследование влияния цитокинов на секрецию ЭПО у пациентов с АХЗ проводилось методом корреляционного анализа. В группе пациентов с АХЗ выявлены наиболее высокие коэффициенты корреляции между цитокинами и ЭПО. Установлено, что на концентрацию ЭПО оказывают сильное отрицательное влияние ИЛ-6 ($r=-0,71$) и ИЛ-1 β ($r=-0,82$) и заметное отрицательное влияние ФНО- α ($r=-0,6$). Также показано, что концентрация ЭПО имеет сильную положительную корреляционную связь с концентрациями ИНФ- γ ($r=0,83$) и ИЛ-10 ($r=0,7$).

Оценивалось влияние цитокинов на показатели обмена железа и СРБ. Установлено, что в группе пациентов с АХЗ ИЛ-6 имеет сильную положительную взаимосвязь с СРБ ($r=0,76$), ферритином ($r=0,74$) и сильную отрицательную взаимосвязь с концентрациями железа ($r=-0,8$), ОЖСС ($r=-0,8$) и трансферрина ($r=-0,88$). Также показано, что ФНО- α имеет сильную положительную взаимосвязь с ферритином ($r=0,76$), заметную положительную взаимосвязь с СРБ ($r=0,69$), сильную отрицательную взаимосвязь с концентрацией трансферрина ($r=-0,81$) и заметную отрицательную взаимосвязь с концентрациями железа ($r=-0,65$) и ОЖСС ($r=-0,64$). Выявлена заметная положительная взаимосвязь между ИЛ-10, СРБ ($r=0,61$) и ферритином ($r=0,68$), заметная отрицательная взаимосвязь между ИЛ-10 и трансферрином ($r=-0,55$) и умеренная отрицательная взаимосвязь между ИЛ-10 железом ($r=-0,42$) и ОЖСС ($r=-0,47$). Для ИНФ- γ установлена сильная положительная взаимосвязь с СРБ ($r=0,7$) и ферритином ($r=0,85$), заметная положительная взаимосвязь с железом ($r=0,53$), заметная отрицательная взаимосвязь с трансферрином ($r=-0,52$) и сильная отрицательная взаимосвязь с ОЖСС ($r=-0,7$). В отношении ИЛ-1 β также обнаружены сильные отрицательные взаимосвязи с концентрацией железа ($r=-0,78$), концентрацией трансферрина ($r=-0,75$), ОЖСС ($r=-0,73$) и заметная положительная взаимосвязь с СРБ ($r=0,51$) и ферритином ($r=0,66$).

Также с помощью расчетов коэффициентов корреляции у пациентов с АХЗ оценивались взаимосвязи между цитокинами и регуляторами обмена железа, гепцидином и sTfR. Установлено, что гепцидин имеет сильные отрицательные взаимосвязи с ИЛ-10 ($r=-0,8$), ИНФ- γ ($r=-0,88$), заметную отрицательную взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=-0,55$) и умеренные отрицательные взаимосвязи с ФНО- α ($r=-0,47$) и ИЛ-1 β ($r=-0,45$). Для sTfR выявлены сильные отрицательные взаимосвязи с ФНО- α ($r=-0,84$), ИЛ-10 ($r=-0,89$), ИЛ-1 β ($r=-0,71$), заметная отрицательная взаимосвязь с ИНФ- γ ($r=-0,65$) и сильная положительная взаимосвязь с ИЛ-6 ($r=0,77$).

Оценивалось влияние гепцидина и sTfR на число эритроцитов и концентрацию гепцидина. По результатам проведенного корреляционного анализа в группах пациентов с АХЗ и АХЗ/ЖДА не выявлено заметных и сильных взаимосвязей между гепцидином и числом эритроцитов, концентрацией гемоглобина. Во всех группах пациентов с анемией определена заметная отрицательная взаимосвязь между sTfR и числом эритроцитов и между sTfR и концентрацией гемоглобина.

В ходе проведенного обследования установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией может развиваться АХЗ, ЖДА, а также возможно сочетание этих двух типов анемий. АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией – это нормоцитарная, нормохромная анемия преимущественно легкой степени тяжести. Для пациентов с этим типом анемии характерно статистически значимое более низкое число эритроцитов в сравнении с пациентами с ЖДА, что является следствием угнетения эритропоэза под действием различных факторов.

Максимальные концентрации ИЛ-6, ФНО- α в группе пациентов с АХЗ, а также высокие концентрации ФНО-альфа, ИЛ-1бета и ИНФ-гамма в группах пациентов с АХЗ и АХЗ/ЖДА свидетельствуют о важном значении этих цитокинов в развитии АХЗ. Это также подтверждается выявленными максимальными корреляционными связями между исследуемыми цитокинами, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина. Влияние цитокинов на развитие АХЗ опосредуется также и через их действие на обмен железа. Этот факт подтверждается выявленными максимальными коэффициентами корреляции между цитокинами, параметрами обмена железа в группах больных с АХЗ и АХЗ/ЖДА. Установлена повышенная секреция ЭПО в группе больных с АХЗ, что может рассматриваться как компенсаторная реакция на подавление эритропоэза. В то же время не обнаружено значимых различий в концентрациях гепцидина у пациентов из групп с АХЗ и АХЗ/ЖДА в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, в развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией важную роль играют повышенные секреты ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , развивающееся вследствие этого нарушение обмена железа с развитием функционального дефицита железа, а также угнетение эритропоэза и компенсаторное усиление секреции ЭПО.

Создание моделей для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии

С целью проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов со злокачественными новообразованиями методом дискриминантного анализа получена каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ), представленная в виде формулы:

$$\text{КЛДФ} = 2,563405 - 0,058628 \times A - 0,003146 \times B,$$

где А – уровень гепцидина в сыворотке крови пациента (нг/мл); В – уровень ферритина в сыворотке крови пациента (мкг/л).

Для проведения дифференциальной диагностики необходимо рассчитать расстояние от КЛДФ до центроидов, для АХЗ значение центроида -1,6102351, а для ЖДА 1,93228212. Пациента, у которого по данным концентраций ферритина и гепцидина определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА по минимальному расстоянию к соответствующему центроиду.

Чувствительность модели составила 90,9 %, специфичность 100 %, информационная способность (общая доля верно классифицированных исходов) – 95,45 %, AUC – 0,947. Полученные характеристики позволяют рекомендовать применение данной модели в повседневной практике для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА.

Концентрация гепцидина (чувствительность 89 %, специфичность 88,7 %, AUC – 0,889) более 30 нг/мл и/или ферритина (чувствительность 81,9 %, специфичность 90 %, AUC – 0,892) более 360 мкг/л свидетельствует о развитии АХЗ. Концентрация гепцидина менее 10 нг/мл и/или ферритина менее 24 мкг/л подтверждает развитие у пациента ЖДА. Получение указанных концентраций выполнялось после проведения ROC-анализа и расчета точки отсечения (cut-off), в которой гепцидин и ферритин обладали наибольшими показателями чувствительности и специфичности для диагностики АХЗ и ЖДА. Высокие значения AUC, специфичности и чувствительности гепцидина и ферритина позволяют рекомендовать использование этих показателей в качестве самостоятельных лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов со злокачественными новообразованиями.

С целью проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов методом дискриминантного

анализа получена каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ), представленная в виде формулы:

$$\text{КЛДФ} = 1,612171 - 0,002725 \times A - 0,005429 \times B,$$

где A – уровень гепцидина в сыворотке крови пациента (нг/мл); B – уровень ферритина в сыворотке крови пациента (мкг/л).

Для возможности проведения дифференциальной диагностики с помощью канонического анализа рассчитывались коэффициенты канонической корреляции R, также называемые центроидами. Для АХЗ значение центроида составляет 1,44222008, а для ЖДА – 1,52705656. Пациента, у которого по данным концентраций ферритина и гепцидина определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА на основании того, к какому центроиду ближе полученная цифра.

Чувствительность полученной модели составила 100 %, специфичность 80 %, информационная способность (общая доля верно классифицированных исходов) – 88,88 %, AUC – 0,925. Полученные характеристики позволяют рекомендовать применение данной модели в повседневной практике для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

Концентрация гепцидина (чувствительность 90,2 %, специфичность 78 %, AUC – 0,894) более 150 нг/мл и/или ферритина (чувствительность 91,2 %, специфичность 79 %, AUC – 0,897) более 145 мкг/л свидетельствует о наличии АХЗ. Концентрация гепцидина менее 5 нг/мл и/или ферритина менее 15 мкг/л указывает на наличие у пациента ЖДА. Получение указанных концентраций выполнялось после проведения ROC-анализа и расчета точки отсечения (cut-off), в которой гепцидин и ферритин обладали наибольшими показателями чувствительности и специфичности для диагностики АХЗ и ЖДА. Высокие значения AUC, специфичности и чувствительности гепцидина и ферритина позволяют рекомендовать использование этих показателей в качестве самостоятельных лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

С целью проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией методом дискриминантного анализа получена каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ), представленная в виде формулы:

$$\text{КЛДФ} = 8,3 - A \times 0,3 - B \times 1,4 - B \times 2,5 + \Gamma \times 1,2 + D \times 1,7$$

где A – уровень ферритина в сыворотке крови пациента (мкг/л); B – уровень ФНО-α в сыворотке крови пациента (пг/мл); B – уровень ИЛ-6 в сыворотке крови

пациента (пг/мл); Г – число эритроцитов в сыворотке крови пациента ($\times 10^{12}/л$); Д – уровень СРБ в сыворотке крови пациента (мг/л);

Для проведения дифференциальной диагностики необходимо рассчитать расстояние от КЛДФ до центроидов, для АХЗ значение центроида составляет -2,86, а для ЖДА – 2,54. Пациента, у которого по данным концентраций ферритина, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и числа эритроцитов определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА по минимальному расстоянию к соответствующему центроиду.

Чувствительность полученной модели 88,8 %, специфичность 100 %, информационная способность (общая доля верно классифицированных исходов) – 94,1 %, AUC – 0,917. Полученные характеристики позволяют рекомендовать применение данной модели в повседневной практике для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Концентрация ферритина более 300 мкг/л (чувствительность 87,1 %, специфичность 92,1 %, AUC – 0,83) и/или ИЛ-6 более 11 пг/мл (чувствительность 87,1 %, специфичность 87,5 %, AUC – 0,818) свидетельствует о развитии АХЗ. Концентрация ферритина менее 38 мкг/л и/или ИЛ-6 менее 7 пг/мл указывает на наличие ЖДА. Получение указанных концентраций выполнялось после проведения ROC-анализа и расчета точки отсечения (cut-off), в которой ферритин и ИЛ-6 обладали наибольшими показателями чувствительности и специфичности для диагностики АХЗ и ЖДА. Высокие значения AUC, специфичности и чувствительности ферритина и ИЛ-6 позволяют рекомендовать использование этих показателей в качестве самостоятельных лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Новая классификация анемии хронических заболеваний на основании ведущих патогенетических факторов ее развития

В ходе проведенного исследования для каждой из исследуемых групп больных определен специфический лабораторный профиль, проявляющийся в увеличении или снижении тех или иных факторов развития АХЗ.

У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями и АХЗ выявлена увеличенная секреция ИЛ-6, ФНО- α и гепцидина, развивающийся на этом фоне функциональный дефицит железа и не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО.

Для пациентов с ревматической патологией и АХЗ установлена гиперэкспрессия гепцидина, повышенная секреция ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, развивающийся на этом фоне функциональный дефицит железа, а также не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и АХЗ на фоне нормальной концентрации гепцидина выявлена повышенная секреция ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , развивающееся вследствие этого нарушение обмена железа с развитием функционального дефицита железа, угнетение эритропоэза с компенсаторным усилением секреции ЭПО.

Таким образом, в развитии АХЗ имеют важное значение изменения обмена железа, нарушение созревания эритроцитов (как вследствие действия гепцидина, так и влияния различных цитокинов), недостаточная секреция или низкая биологическая активность ЭПО. Выявленные различия в ведущих причинах патогенеза АХЗ определяют различия в терапевтических подходах ее коррекции.

С целью оптимизации лечебных подходов к коррекции анемии хронических заболеваний предлагается классификация данного вида анемии на основании ведущих патогенетических факторов ее развития:

- АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- АХЗ с уменьшением синтеза и/или биологической активности эндогенного эритропоэтина.

АХЗ с преимущественным дефицитом железа диагностируется на основании высокой концентрации ферритина и гепцидина и сниженной концентрации железа. АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза выявляется на основании увеличения концентраций ИЛ-6, ФНО- α и $\uparrow$ ИЛ-10. АХЗ с уменьшением синтеза и/или биологической активности эндогенного ЭПО определяется на основании патологически измененной концентрации ЭПО.

Важно уточнить, что у одного пациента возможно наличие нескольких факторов развития АХЗ. Внедрение этой классификации позволит оптимизировать лечение данного типа анемии, выбрать патогенетически обоснованную терапию. Предлагаемую классификацию АХЗ возможно считать обоснованием для нового научного направления дифференцированной терапии этой анемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АХЗ представляет крайне актуальную проблему для современного здравоохранения, способствующую ухудшению течения и прогноза основного заболевания, снижающую качество жизни пациентов, их физическую и когнитивную функцию. Для этого вида анемии доказан сложный, многокомпонентный патогенез, который невозможно описать влиянием одного механизма или молекулы. Исследования последних лет посвящены изучению патогенеза АХЗ, а также возможностям применения таргетной терапии для ее коррекции. Исследователям все более очевиден тот факт, что АХЗ может

развиваться не только при инфекционных и воспалительных заболеваниях, но и при таких заболеваниях, как хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и даже ожирение. В связи с этим крайне актуален вопрос дальнейшего исследования патогенеза и диагностики этой анемии при различных патологических состояниях. В данное исследование включены пациенты со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. В ходе обследования у каждого больного диагностирована АХЗ, ЖДА или сочетание этих двух типов анемий, и в соответствии с этим все обследуемые разделены на три группы. По результатам разделения на разные группы анемий установлено, что примерно у 70 % пациентов развивается АХЗ или ее сочетание с ЖДА. Большая частота развития АХЗ при исследованных патологических состояниях подтверждает высокую актуальность дальнейшего ее исследования.

В рамках первого этапа диссертационного исследования выполнялся сравнительный анализ показателей клинического анализа крови, параметров обмена железа, включая гепцидин и sTfR, цитокинов и ЭПО у пациентов трех групп с разными типами анемий. Также выполнялся корреляционный анализ между этими показателями с целью выявления факторов с более выраженным влиянием на эритропоэз, обмен железа, синтез гепцидина и sTfR, ЭПО. По результатам первого этапа исследования выявлены особенности развития АХЗ, характерные для каждого включенного патологического состояния:

- у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями в развитии АХЗ большую роль играет повышение секреции ИЛ-6, ФНО- α и гепцидина, что приводит к развитию функционального дефицита железа и угнетению эритропоэза; также этой группе больных присуще подавление секреции ЭПО под действием ИЛ-6 и ФНО- α ;

- у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ имеют важное значение повышение секреции ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, чрезмерная секреция гепцидина, что приводит к развитию функционального дефицита железа и угнетению эритропоэза; также для этой группы больных свойственна не соответствующая тяжести анемии секреция ЭПО под действием ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, ИНФ- γ ;

- у пациентов с ВИЧ-инфекцией в развитии АХЗ определяющими являются повышенные секреции ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β на фоне нормальной концентрации гепцидина, развивающийся вследствие этого функциональный дефицит железа и угнетение эритропоэза; для этой группы больных также характерно компенсаторное увеличение секреции ЭПО как следствие влияния ИЛ-

10.

Таким образом, по результатам первой части исследования определены ведущие причины развития АХЗ в каждом из трех исследуемых патологических состояний. Полученные результаты имеют практическое применение, так как способствуют выработке оптимальной тактики лечения АХЗ у каждого конкретного пациента.

Вторым разделом исследования стала разработка диагностической модели и алгоритма, позволяющих проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. Разработка диагностической модели производилась методом дискриминантного анализа, по результатам которого для каждого патологического состояния определена формула, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать АХЗ и ЖДА. У пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов в итоговое уравнение вошли 2 показателя – гепцидин и ферритин; у пациентов с ВИЧ-инфекцией 5 показателей – ферритин, ФНО- α , ИЛ-6, эритроциты и СРБ.

Также с помощью ROC-анализа определялась чувствительность, специфичность, диагностическая значимость для каждого компонента уравнения. У пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов получены высокие значения AUC, специфичность и чувствительность для гепцидина и ферритина, а также рассчитаны границы этих показателей для двух типов анемии. Результаты проведенных вычислений позволяют использовать гепцидин и ферритин совместно или в качестве изолированных лабораторных маркеров для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, в связи с чем предложен соответствующий диагностический алгоритм.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией высокие значения AUC, специфичность и чувствительность ферритина и ИЛ-6 позволяют использовать эти показатели для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Рассчитаны границы этих показателей для двух типов анемии. Предложен диагностический алгоритм дифференциальной диагностики двух типов анемий у пациентов с ВИЧ-инфекцией на основании концентраций ферритина и/или ИЛ-6.

Таким образом, результатами второй части исследования стали разработка уравнений и диагностических алгоритмов для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Полученные уравнения обладают максимальной чувствительностью, специфичностью и информационной способностью, но в случае

отсутствия в лечебном учреждении материальной базы для определения всех указанных параметров возможно использование одного лабораторного показателя, обладающего чуть меньшей чувствительностью и специфичностью в сравнении с итоговым уравнением.

На основании выполненного исследования у пациентов с тремя разными группами заболеваний выявлены особенности развития АХЗ. Эти особенности заключаются в различных профилях секреции цитокинов, чрезмерной, повышенной или нормальной концентрации гепцидина, а также повышенной, недостаточной или сниженной секреции ЭПО. В связи с этим предложена классификация АХЗ на основании ведущих патогенетических факторов ее развития.

Основная цель разработки классификации – это оптимизация стратегии лечения анемии у каждого конкретного пациента, в том числе в ближайшей перспективе методами таргетной терапии.

Результаты этого исследования расширяют представления о патогенезе АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. Выделены ведущие причины развития этой анемии при каждом из исследуемых патологических состояний. Предложены диагностические алгоритмы, позволяющие на основании относительно небольшого числа лабораторных показателей эффективно проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА. Разработанная классификация АХЗ нацелена на выбор оптимальной лечебной тактики анемии хронических заболеваний у каждого конкретного больного.

Перспективы дальнейших исследований:

- продолжение исследования патогенеза АХЗ и выявление новых факторов ее развития, в том числе изучение влияния регулятора синтеза гепцидина – эритроферрона и регулятора обмена железа – транскрипционного фактора Nrf2 в развитии АХЗ;
- поиск новых лабораторных маркеров для диагностики АХЗ;
- изучение препаратов для таргетной терапии АХЗ и внедрение их в клиническую практику;
- дальнейшая разработка наиболее оптимальных лечебных алгоритмов коррекции АХЗ у пациентов с различными патологическими состояниями.

Полученные результаты следует рассматривать как научно доказанное основание для открытия и разработки в дальнейшем новых направлений лечения АХЗ, направленных на коррекцию ведущих патогенетических механизмов, приводящих к ее развитию. Возможности для реализации указанных научных направлений открывают результаты данного исследования.

ВЫВОДЫ

1. При солидных злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и ВИЧ-инфекции на основании анализа показателей обмена железа и маркера активности воспаления (СРБ) возможно выделение нескольких типов анемий: АХЗ, ассоциированная с функциональным дефицитом железа, ЖДА вследствие абсолютного дефицита железа и сочетание этих двух типов анемий у одного больного.

2. В развитии АХЗ у больных с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией ключевое значение имеют такие факторы, как гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, угнетение эритропоэза с нарушением секреции ЭПО, нарушение обмена железа вследствие неадекватной продукции его ключевого регулятора – гепцидина. Ведущие патогенетические механизмы, приводящие к АХЗ при злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и ВИЧ-инфекции, значимо различаются.

3. При солидных злокачественных новообразованиях на развитие АХЗ наибольшее влияние оказывает повышенная секреция ИЛ-6 ($r=-0,88$), ФНО- α ($r=-0,77$) и гепцидина ($r=-0,66$) в сочетании с подавленной секрецией ЭПО и угнетением эритропоэза.

4. Для пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в патогенезе АХЗ наибольшее значение имеют увеличение секреции ФНО- α ($r=-0,7$), ИЛ-10 ($r=-0,64$), ИЛ-6 ($r=-0,63$), гиперпродукция гепцидина ($r=-0,6$) в сочетании с нарушением эритропоэза на фоне не соответствующего тяжести анемии синтеза ЭПО.

5. В развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией ведущую роль играет повышение синтеза ФНО- α ($r=-0,88$), ИЛ-10 ($r=-0,75$), ИЛ-6 ($r=-0,62$) в сочетании со сниженной биологической активностью ЭПО, проявляющейся в нарушении эритропоэза на фоне его повышенного образования.

6. При солидных злокачественных новообразованиях определение концентрации гепцидина (чувствительность 89 %, специфичность 88,7 %) и/или ферритина (чувствительность 81,9 %, специфичность 90 %) может способствовать проведению дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Полученная на основе гепцидина и ферритина диагностическая модель обладает чувствительностью 90,9 %, специфичностью 100 % и позволяет проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у этой категории больных.

7. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов определение концентрации гепцидина (чувствительность 90,2 %, специфичность 78 %) и/или ферритина (чувствительность 91,2 %, специфичность 79 %) делает возможным проведение дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Полученная на основе гепцидина и ферритина диагностическая модель обладает чувствительностью 100 % и специфичностью 80 % и позволяет проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у этой категории больных.

8. Для больных с ВИЧ-инфекцией определение концентрации ферритина (чувствительность 87,1 %, специфичность 92,1 %) и/или ИЛ-6 (чувствительность 87,1 %, специфичность 87,5 %) предоставляет возможность проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Полученная на основе ферритина, ИЛ-6, ФНО- α , СРБ и числа эритроцитов диагностическая модель имеет чувствительность 88,8 %, специфичность 100% и позволяет проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА при этой инфекционной патологии.

9. Разработана новая классификация АХЗ, основанная на выявлении ведущих механизмов ее патогенеза. К ним относятся нарушения обмена железа, изменения регуляторных механизмов эритропоэза, уменьшение секреции и/или биологической активности эндогенного ЭПО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным злокачественными новообразованиями и анемическим синдромом до начала лечения основного заболевания (хирургического, химиотерапевтического или лучевого) с целью уточнения генеза анемии, помимо исследования развернутого клинического анализа крови, концентрации железа и ОЖСС, необходимо исследование показателей гепцидина и ферритина.

2. У пациентов со злокачественными новообразованиями и анемическим синдромом концентрация гепцидина более 30 нг/мл и/или ферритина более 360 мкг/л свидетельствует о наличии АХЗ. Концентрация гепцидина менее 10 нг/мл и/или ферритина менее 24 мкг/л подтверждает наличие у пациента ЖДА.

3. При воспалительных заболеваниях суставов с анемическим синдромом до начала биологической терапии основного заболевания с целью уточнения генеза анемии, помимо исследования развернутого клинического анализа крови, концентрации железа и ОЖСС, следует проводить изучение показателей гепцидина и ферритина.

4. У больных с воспалительными заболеваниями суставов и анемическим синдромом концентрация гепцидина более 150 нг/мл и/или ферритина более 145 мкг/л свидетельствует о наличии АХЗ. Концентрация гепцидина менее 5 нг/мл и/или

ферритина менее 15 мкг/л указывает на наличие у пациента ЖДА.

5. ВИЧ-инфицированным пациентам до начала или на фоне антиретровирусной терапии с целью уточнения генеза анемии, помимо исследования развернутого клинического анализа крови, концентрации железа и ОЖСС, рекомендовано исследование концентрации ферритина, СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , числа эритроцитов.

6. У пациента с ВИЧ-инфекцией и анемическим синдромом концентрация ферритина более 300 мкг/л и/или ИЛ-6 более 11 пг/мл свидетельствует о развитии АХЗ. Концентрация ферритина менее 38 мкг/л и/или ИЛ-6 менее 7 пг/мл подтверждает наличие ЖДА.

7. Больным со злокачественными новообразованиями до начала лечения основного заболевания (хирургического, химиотерапевтического или лучевого) с целью проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА рекомендуется использование следующей формулы:

$$\text{КЛДФ} = 2,563405 - 0,058628 \times A - 0,003146 \times B,$$

где КЛДФ – каноническая линейная дискриминантная функция;

A – уровень гепцидина в сыворотке крови пациента (нг/мл); B – уровень ферритина в сыворотке крови пациента (мкг/л).

Для проведения дифференциальной диагностики необходимо рассчитать расстояние от КЛДФ до центроидов, для АХЗ значение центроида -1,6102351, а для ЖДА 1,93228212. Пациента, у которого по данным концентраций ферритина и гепцидина определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА по минимальному расстоянию к соответствующему центроиду.

8. Пациентам с воспалительными заболеваниями суставов и анемическим синдромом до начала биологической терапии основного заболевания с целью проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА рекомендуется использование следующей формулы:

$$\text{КЛДФ} = 1,612171 - 0,002725 \times A - 0,005429 \times B,$$

где КЛДФ – каноническая линейная дискриминантная функция;

A – уровень гепцидина в сыворотке крови пациента (нг/мл); B – уровень ферритина в сыворотке крови пациента (мкг/л).

Для возможности проведения дифференциальной диагностики с помощью канонического анализа рассчитывались коэффициенты канонической корреляции R, также называемые центроидами. Для АХЗ значение центроида составляет 1,44222008, а для ЖДА 1,52705656. Пациента, у которого по данным концентраций ферритина и гепцидина определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА на основании того, к какому центроиду ближе полученная цифра.

9. У больных с ВИЧ-инфекцией и анемическим синдромом до начала антиретровирусной терапии с целью проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА рекомендуется использование следующей формулы:

$$\text{КЛДФ} = 8,3 - \text{А} \times 0,3 - \text{Б} \times 1,4 - \text{В} \times 2,5 + \text{Г} \times 1,2 + \text{Д} \times 1,7,$$

где КЛДФ – каноническая линейная дискриминантная функция;

А – уровень ферритина в сыворотке крови пациента (мкг/л); Б – уровень ФНО- α в сыворотке крови пациента (пг/мл); В – уровень ИЛ-6 в сыворотке крови пациента (пг/мл); Г – число эритроцитов в сыворотке крови пациента ($\times 10^{12}/\text{л}$); Д – уровень СРБ в сыворотке крови пациента (мг/л).

Для проведения дифференциальной диагностики необходимо рассчитать расстояние от КЛДФ до центроидов, для АХЗ значение центроида составляет -2,86, а для ЖДА 2,54. Пациента, у которого по данным концентраций ферритина, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и числа эритроцитов определено значение КЛДФ, следует отнести к группе АХЗ или ЖДА по минимальному расстоянию к соответствующему центроиду.

10. С целью оптимизации лечебных подходов к коррекции АХЗ предлагается классификация этой анемии на основании ведущего патогенетического фактора ее развития:

- АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- АХЗ с уменьшением синтеза и/или биологической активности эндогенного эритропоэтина.

11. АХЗ с преимущественным дефицитом железа диагностируется на основании высокой концентрации ферритина и гепцидина и сниженной концентрации железа. АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза выявляется на основании увеличения концентраций ИЛ-6, ФНО- α и $\uparrow$ ИЛ-10. АХЗ с уменьшением синтеза и/или биологической активности эндогенного ЭПО определяется на основании патологически измененной концентрации ЭПО.

12. У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией при развитии АХЗ необходимо уточнение ее типа согласно предложенной классификации с целью выбора оптимальной лечебной тактики этой анемии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахин, В. Т. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, А. В. Сотников [и др.] // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.

2. **Сахин, В. Т.** Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями / А. В. Гордиенко, В. Т. Сахин, Е. В. Крюков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 91–94.
3. **Sakhin, V. T.** Role of iron metabolism, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor alpha in progression of anemia in patients with solid tumors / V. T. Sakhin, M. I. Pugachev, E. R. Madzhanova [et al.] // HemaSphere. – 2018. – 2 (S1). – P. 893.
4. **Sakhin, V. T.** Role of hepcidin and soluble transferrin receptor in pathogenesis of anaemia in patients with solid malignant tumors / V. T. Sakhin, M. I. Pugachev, E. R. Madzhanova [et al.] // HemaSphere. – 2018. – 2 (S1). – P. 894.
5. **Сахин, В. Т.** Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации / Сахин В. Т., Маджанова Е. Р., Крюков Е. В. [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 344-349. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349.
6. **Сахин, В. Т.** Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, О. А. Рукавицын // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 1 (75). – С. 33-37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37.
7. Анемия хронических заболеваний / **В. Т. Сахин**, Е. В. Крюков, О. А. Рукавицын; под общ. ред. Е. В. Крюкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 160 с. DOI: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160.
8. **Сахин, В. Т.** Возможность использования растворимого рецептора трансферрина в качестве маркера анемии хронических заболеваний у пациентов ревматического профиля / Сахин В. Т., Григорьев М. А., Крюков Е. В. [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 457-466. DOI: 10.34883/PI.2020.6.4.003.
9. **Sakhin, V. T.** The value of hepcidin and the soluble transferrin receptor in the pathogenesis of anemia in patients with rheumatoid arthritis / V. T. Sakhin, M. A. Grigoriev, E. V. Kryukov [et al.] // HemaSphere. – 2020. – Vol. 4 (S1). – P. 1071-1072. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000404.
10. **Sakhin, V. T.** Features of the Secretion of Interleukin-6, Interleukin-10, Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with Rheumatoid Arthritis Associated with Anemia / V. T. Sakhin, M. A. Grigoryev, E. V. Kryukov [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol. 79 (S1). – P. 978-979. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1264.

11. **Сахин, В. Т.** Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией / В. Т. Сахин, М. А. Григорьев, Е. В. Крюков [и др.] // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 82-90. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90.
12. **Сахин, В. Т.** Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, М. А. Григорьев [и др.] // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 9-10. – С. 691-698. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698.
13. Анемия хронических заболеваний / Е. В. Крюков, **В. Т. Сахин**, О. А. Рукавицын // Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О. А. Рукавицына. – Глава 4. – Москва: Литерра, 2021. – С. 60-82. – ISBN 978-5-4235-0353-6.
14. **Сахин, В. Т.** Значение эритропоэтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, М. А. Григорьев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 55-62. DOI: [10.17816/brmma71556](https://doi.org/10.17816/brmma71556).
15. **Сахин, В. Т.** Влияние интерлейкина-1 β , интерферона- γ на развитие анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, А. В. Гордиенко [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 195-203. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-195-203.
16. Анемия воспаления / Е. В. Крюков, **В. Т. Сахин**, О. А. Рукавицын // Трансформация концепции очаговой инфекции на рубеже веков: коллективная монография / под ред. д-ра мед. наук Д. В. Черкашина, канд. мед. наук А. В. Чумакова. – Глава 3. – СПб.: Политехника, 2021. – С. 409-443. – ISBN 978-5-7325-1183-3.
17. Анемии хронических заболеваний / Крюков Е. В., Сахин В. Т., Рукавицын О. А. [и др.] // Анемии. Краткое руководство для врачей всех специальностей. Второе издание, переработанное и дополненное / Под ред. О. А. Рукавицына. – Глава 4. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 144-204. – ISBN 978-5-9704-6293-5.
18. **Sakhin, V.** Features of the secretion of hepcidin, a soluble transferrin receptor depending on the type of anemia in patients with malignant neoplasms / V. Sakhin, E. Kryukov, S. Kazakov [et al.] // HemaSphere. – 2022. – Vol. 6 (S3). – P. 3875-3876. DOI: 10.1097/01.hs9.0000851812.69691.d7.

19. **Сахин, В. Т.** Сравнительный анализ секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма при различных типах анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, С. П. Казаков [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 112-123. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-112-123.
20. **Сахин, В. Т.** Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, С. П. Казаков [и др.] // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 45-52. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-45-52.
21. **Сахин, В. Т.** Математическое моделирование в дифференциальной диагностике анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, С. П. Казаков [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 24-32. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-6-24-32.
22. **Сахин, В. Т.** Исследование секреции эритропоэтина у больных ВИЧ-инфекцией с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и сочетанием двух типов анемий / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, С. П. Казаков [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 65-72. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-4-65-72.
23. **Сахин, В. Т.** Современные возможности дифференциальной диагностики различных типов анемий у больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, С. П. Казаков [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 513-522. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma633445>.
24. **Сахин, В. Т.** Гепцидин и растворимый рецептор трансферрина: значение в патогенезе и диагностике анемии хронических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков [и др.] // Клиническая медицина. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 120-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2>.
25. **Sakhin, V.** Features of erythropoietin secretion depending on the type of anemia in patients with HIV infection / V. Sakhin, E. Kryukov, S. Kazakov [et al.] // HemaSphere. – 2024. – Vol. 8 (S1). – P. 6045-6046. DOI: 10.1002/hem3.104.
26. Анемии хронических заболеваний / **В. Т. Сахин**, Е. В. Крюков, О. А. Рукавицын, С. П. Казаков // Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – Глава 23. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – С. 316-324. – ISBN 978-5-9704-8188-2.

ПАТЕНТЫ

1. Патент RU 2825523 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/74, G01N 33/68 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: № 2024103527: заявл. 13.02.2024: опубл. 26.08.2024 / Сахин В. Т., Рукавицын О. А., Крюков Е. В. [и др.]; патентообладатель – федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации (ВМедА). – Бюл. № 24. – 15 с.

2. Патент RU 2828550 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49, G01N 33/68, G01N 33/90 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией: № 2024103529: заявл. 13.02.2024: опубл. 14.10.2024 / Сахин В. Т., Рукавицын О. А., Крюков Е. В. [и др.]; патентообладатель – федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации (ВМедА). – Бюл. № 29. – 17 с.

3. Патент, RU 2840857 C1, Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/72, G01N 33/74, G01N 33/90 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными опухолями: № 2024132378/14(071619): заявл. 29.10.2024: Сахин В. Т., Рукавицын О. А., Крюков Е. В. [и др.]; патентообладатель – федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации (ВМедА).

Клинические рекомендации Минздрава России

ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. 20242027 / Национальная вирусологическая ассоциация, Московское онкологическое общество. – URL: chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://nvarus.ru/wp-content/uploads/2025/02/kr79_2.pdf (дата обращения: 05.03.2025)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия

АС — анкилозирующий спондилит

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ЖДА – железодефицитная анемия

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИНФ- γ – интерферон-гамма

КЛДФ – каноническая линейная дискриминантная функция

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит
 СРБ – С-реактивный белок
 ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
 ФНС – функциональная недостаточность суставов
 ЭПО – эритропоэтин
 ALK3 – activin receptor-like kinase 3
 BASDAS – the Bath AS Disease Activity Index (Батский индекс активности анкилозирующего спондилита)
 BMP 2/6 – Bone morphogenetic protein 2/6 (костный морфогенетический белок 2/6)
 BMPR1 – BMP receptor type 1
 DAS28 – Disease Activity Score-28 (индекс воспалительной активности 28)
 DMT1 – divalent metal transporter 1 (переносчик двухвалентных металлов 1)
 FPN1 – ferroportin 1 (ферропортин 1)
 GDF-15 – growth differentiation factor-15
 HIF – hypoxia inducible factor
 HRE – hypoxia responsive elements
 IRE – Iron response element
 IRP – iron regulatory protein
 KEAP1 – kelch-like erythroid cell-derived protein with CNC homology-associated protein 1
 MCH - mean corpuscular hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците)
 MCHC - mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)
 MCV - mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)
 NRF2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2
 TfR1/2 – transferrin receptor 1/2
 TMPRSS6 – transmembrane protease, serine 6
 VEGF – vascular endothelial growth factor
 sTfR – soluble transferrin receptor (растворимый рецептор трансферрина)

Сахин Валерий Тимофеевич (Российская Федерация)

Анемия хронических заболеваний: новая концепция на основании особенностей патогенеза

В данном описательном исследовании одномоментного среза представлены результаты изучения патогенетических особенностей развития АХЗ у больных со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.

При солидных злокачественных новообразованиях на развитие АХЗ наибольшее влияние оказывают повышенная секреция ИЛ-6, ФНО- α и гепцидина в сочетании с подавленной секрецией ЭПО и угнетением эритропоэза. Для пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в патогенезе АХЗ наибольшее значение имеют увеличение секреции ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6, гиперпродукция гепцидина в сочетании с нарушением эритропоэза на фоне не соответствующего тяжести анемии синтеза ЭПО. В развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией ведущую роль играет повышение синтеза ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6 в сочетании со сниженной биологической активностью ЭПО, проявляющейся в нарушении эритропоэза на фоне его повышенного образования.

Разработаны диагностические алгоритмы, позволяющие на основании определения гепцидина и ферритина у пациентов со злокачественными новообразованиями и

воспалительными заболеваниями суставов и с учётом показателей ферритина, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и числа эритроцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией эффективно проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА.

Разработана новая классификация АХЗ на основании ведущего патогенетического фактора ее развития: АХЗ с преимущественным дефицитом железа, АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза и АХЗ с уменьшением синтеза и/или биологической активности эндогенного ЭПО.

Полученные результаты исследования позволят оптимизировать диагностику и лечебную тактику АХЗ при исследуемых патологических состояниях.

Sakhin Valery Timofeevich (Russian Federation)

Anemia of chronic diseases: a new concept based on pathogenesis features

This descriptive cross-sectional study presents the results of studying the pathogenetic features of the development of ACD in patients with malignant neoplasms, inflammatory joint diseases and patients with HIV infection. In solid malignant neoplasms, the development of ACD is most affected by increased secretion of IL-6, TNF- α and hepcidin in combination with suppressed secretion of erythropoietin and inhibition of erythropoiesis. For patients with inflammatory joint diseases, the most important factors in the pathogenesis of ACD are increased secretion of TNF- α , IL-10, IL-6, hyperproduction of hepcidin in combination with impaired erythropoiesis against the background of erythropoietin synthesis that does not correspond to the severity of anemia. In the development of ACD in patients with HIV infection, the leading role is played by increased synthesis of TNF- α , IL-10, IL-6 in combination with reduced biological activity of erythropoietin manifested in impaired erythropoiesis against the background of its increased formation.

Diagnostic algorithms have been developed that allow, based on the determination of hepcidin and ferritin in patients with malignant neoplasms and inflammatory diseases of the joints and based on the determination of ferritin, TNF- α , IL-6, CRP and the number of erythrocytes in patients with HIV infection, to effectively carry out differential diagnostics of ACD and IDA.

A new classification of ACD has been developed based on the leading pathogenetic factor of its development: ACD with predominant iron deficiency, ACD with disorders of the regulatory mechanisms of erythropoiesis and ACD with a decrease in the synthesis and / or biological activity of endogenous erythropoietin. The obtained results of the study will allow to optimize the diagnostics and treatment tactics of chronic diseases in the studied pathological conditions.