

# СОСТОЯНИЕ КЛЕТЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ АНЕМИЯХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

## STATUS OF CELLULAR IMMUNITY IN ANEMIA OF CHRONIC DISEASES OF DIFFERENT GENESIS

**Дыгай А.М. Dygay A.M.**  
**Суржикова Г.С. Surzhikova G.S.**  
**Клочкова-Абельянц С.А. Klochkova-Abelyants S.A.**

«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга»  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России,

г. Новокузнецк, Россия

Goldberg Scientific Research Institute  
of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Tomsk National Research  
Medical Center of Russian Academy of Science,

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,  
the branch of Russian Medical Academy of Continuous  
Professional Education,

Novokuznetsk, Russia

**Цель** – изучение клеточного звена иммунитета при анемиях хронических заболеваний различного генеза.

**Материал и методы.** Исследования проведены у 276 женщин в возрасте от 16 до 60 лет. Из них 79 были практически здоровыми и составили контрольную группу, у 197 выявлена анемия хронических заболеваний. У 125 женщин диагностирована анемия, развившаяся на фоне аутоиммунных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит), у 72 – анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит).

**Результаты.** У больных с анемией при ревматоидном артрите и при инфекционно-воспалительных процессах обнаружено снижение общего количества CD3+CD19-лимфоцитов в периферической крови за счет популяции CD3+CD4+-клеток, при этом уровень цитотоксических CD3+CD8+-клеток не отличался от такового у практически здоровых лиц.

**Выводы.** У лиц, страдающих анемией хронических заболеваний, наблюдаются выраженные изменения со стороны клеточного звена иммунитета, свидетельствующие о наличии дисбаланса в системе Т-клеток в сочетании с подавленным уровнем естественной (опосредуемой NK-клетками) цитотоксичности у больных ревматоидным артритом. При анемиях хронических заболеваний на фоне ревматоидного артрита существенно снижен уровень регуляторных Т-клеток, играющих важную роль в подавлении избыточной воспалительной реакции и аутопереносимости, что может быть предиктором формирования анемического синдрома.

**Ключевые слова:** анемия хронических заболеваний; цитофлуориметрия; Т-лимфоциты; Т-регуляторные клетки.

**Objective** – to research the cellular immunity in anemia of chronic diseases of various origin.

**Materials and methods.** The studies included 276 women at the age from 16 to 60. 79 persons were almost healthy and were included into the control group. 197 patients demonstrated anemia of chronic diseases. Anemia at the background of autoimmune connective tissue diseases (rheumatoid arthritis) was diagnosed in 125 women, anemia of chronic diseases in bacterial infections (chronic tonsillitis, bacterial endocarditis, chronic pyelonephritis) – in 72.

**Results.** The patients with anemia in rheumatoid arthritis and in infectious-inflammatory processes demonstrated the decrease in the total number of CD3+ CD19-cells in the peripheral blood by means of the population CD3+CD4+-cells. The level of cytotoxic CD3+CD8+-cells did not differ from the level in the healthy persons.

**Conclusion.** The patients with anemia of chronic diseases demonstrate the evident changes in the cellular immunity, indicating the presence of imbalance in the system of T-cells in combination with the depressed levels of the natural (mediated by NK-cells) cytotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. At the background of rheumatoid arthritis with anemia of chronic diseases, the level of regulatory T-cells (they play their significant role in suppression of excessive inflammatory response and autotolerance) decreases significantly that may be the predictor of development of anemic syndrome.

**Key words:** anemia of chronic diseases; cytofluorometry; T-lymphocytes; T- regulatory cells.

Анемический синдром является одним из наиболее частых гематологических нарушений у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных инфекционных и неинфекционных заболева-

ний [1-3]. Согласно современным представлениям, возникающие в подобных ситуациях анемии принято условно обозначать как анемию при хронических заболеваниях (АХЗ) [1, 3, 4]. Частота АХЗ при острых и хронических инфекциях

колеблется от 18 до 95 %, при аутоиммунных заболеваниях – от 8 до 71 %, при хронических заболеваниях почек – от 23 до 50 % [2, 5]. При этом значение анемии у таких больных часто недооценивается, однако именно она нередко становится

причиной неудовлетворительного качества жизни больного и проявляется быстрой утомляемостью, раздражительностью, нарушением сна, депрессией. АХЗ при длительной сохранности воспалительного процесса может представлять трудности в плане дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией и дальнейшего лечения.

АХЗ является иммунорегулируемым состоянием, при котором бактериальные липополисахариды и цитокины индуцируют изменения в гомеостазе железа, нарушают продукцию эритропоэтина, тормозят пролиферацию эритроидных клеток предшественников. Одним из патогенетических механизмов АХЗ считают перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах [3]. Вместе с тем, остаются целый ряд вопросов, касающихся механизмов участия отдельных звеньев иммунитета в патогенезе АХЗ. В последние годы большой интерес вызывают регуляторные Т-клетки (T-reg), которые играют важную роль в иммуносупрессии, регулируя Т-клеточный гомеостаз [6-9].

**Целью настоящей работы** явилась оценка субпопуляционного состава лимфоцитов при АХЗ различного генеза.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 276 женщин в возрасте от 16 до 60 лет. Из них 79 были практически здоровыми и составили контрольную группу, у 197 выявлена анемия хронических заболеваний. У 125 женщин диагностирована анемия, развившаяся на фоне аутоиммунных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит), у 72 – анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит).

Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с Положениями Конституции РФ, п. 32 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан, Хельсинкской декларацией, Все-

мирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол исследования одобрен Комитетом по этике НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. До начала исследования все лица, участвующие в наблюдении, подписали письменное информированное согласие, утвержденное Комитетом по этике НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Критериями исключения пациенток из исследования были следующие: возраст младше 16 лет и старше 60 лет; другие формы анемий; наличие злокачественных заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритрона, метаболизма железа и субпопуляционного состава лимфоцитов. Исследование показателей периферического звена эритрона проводили на гематологическом анализаторе «ADVIA 60» с оценкой морфофункциональных показателей эритроцитов. Фактор микроцитарной анемии (MAF) рассчитывали по формуле:  $MAF = Hb \times MCV / 100$ . Количественное определение железа в сыворотке крови и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) проводили феррозиновым методом с использованием диагностических наборов фирмы «Тесо» (США) с последующим вычислением латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ). Оценку запасов железа проводили по уровню сывороточного ферритина (СФ), который исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Orgentec diagnostika» (Германия). Определение субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием многоцветного анализа и следующих комбинаций антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями (Becton Coulter, США): CD8(FITC) / CD4(PE) / CD3(ICD), CD16(PC7), CD19(PC5), CD3(FITC) / CD16/56(PE),

CD3(FITC) / HLA-DR(PE). Расчет иммунорегуляторного индекса (ИРИ) проводили по формуле:  $ИРИ = CD4 / CD8$ . Для локализации Т-регуляторных клеток (T-reg) использовали следующий набор моноклональных антител: CD3(FITC), CD4(PC7), CD25(PC5), CD127(PE) на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Применение многоцветного окрашивания и многоэтапного гейтирования позволяет провести многопараметрический анализ иммунокомпетентных клеток периферической крови с высокой точностью и достоверностью.

Пробоподготовку периферической крови проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующих и фиксирующих реагентов «ImmunoPrep Reagent Sistem» и автоматической рабочей станции TQ-PREP («Beckman Coulter», США). Популяцию лимфоцитов выделяли при помощи гетерогенного гейтирования по параметрам прямого (FS) и бокового (SS) светорассеяния, которые коррелировали с морфологическими особенностями клеток. На гистограммах, полученных по прямому и боковому светорассеянию, легко локализовались клетки лимфоцитарного, моноцитарного и гранулоцитарного рядов дифференцировки, причем их зоны не перекрывались. Это позволило использовать данный подход для введения логических ограничений (гейтов) по морфологическим признакам – размерам (FS) и гранулярности (SS).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов «MS-EXCEL», «MS-WORD», «BIOSTAT», Version 4.03. Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики, для оценки достоверности результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента. Нормальное распределение определялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Обработанные данные представлялись в виде среднего значения исследуемых величин (M) и средней ошибки (m) для каждого показателя. Критический уровень

значимости (р) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

При исследовании показателей периферического звена эритрона у больных ревматоидным артритом (РА) и у лиц с хроническими инфекционно-воспалительными процессами выявлена микроцитарная, гипохромная анемия (табл. 1).

Средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците у лиц с АХЗ при РА и инфекционно-воспалительных процессах были значимо ниже аналогичных показателей у здоровых лиц (р = 0,000), а показатель анизоцитоза эритроци-

тов значимо выше по сравнению с таковым в контрольной группе (р = 0,000), при этом степень анизоцитоза была наиболее выраженной в группе лиц с АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах (табл. 1). Фактор микроцитарной анемии (МАФ) у лиц с АХЗ при РА и инфекционно-воспалительных процессах составил в среднем 78,9 ± 2,21 и 69,2 ± 1,96 против 121,1 ± 2,32 в контрольной группе (р = 0,000).

У лиц с анемией хронических заболеваний при инфекционно-воспалительных заболеваниях и при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит) уровни сывороточного железа, общей железосвязывающей способности и коэффициент насыщения трансферрина были значимо

ниже по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таким образом, показатели феррокинетики и состояние эритрона при инфекционно-воспалительных заболеваниях и аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани демонстрируют функциональный дефицит железа, при котором железо заблокировано в макрофагах, а эритроцит испытывает дефицит железа, на что указывает гипохромный, микроцитарный характер анемии.

Результаты исследования иммунного статуса свидетельствуют о том, что у больных с анемией при ревматоидном артрите снижено общее количество CD3+CD19-лимфоцитов в периферической крови за счет популяции CD3+CD4+-клеток по сравнению со здоровыми

Таблица 1  
Показатели периферического звена эритрона и феррокинетики при анемиях хронических заболеваний  
Table 1  
The values of peripheral link of erythron and ferrokinetics in anemia of chronic diseases

Показатель Index	Контрольная группа Control group	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах Anemia of chronic diseases in infectious-inflammatory processes	АХЗ при РА Anemia of chronic diseases in rheumatoid arthritis	Значение р P value
	1	2	3	
RBC, ×10 <sup>12</sup> /л RBC, ×10 <sup>12</sup> /l	4.2 ± 0.05	3.2 ± 0.28 *	3.5 ± 0.13 *	p <sub>1-2</sub> = 0.001 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.350
HGB, г/л / g/l	135.9 ± 3.08	91.0 ± 7.55 *	103.0 ± 3.87 *	p <sub>1-2</sub> = 0.001 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.160
HCT, %	36.9 ± 1.1	25.4 ± 2.89 *	27.0 ± 1.35 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.613
MCV, фл / fl	89.2 ± 1.38	76.0 ± 3.88 *	76.7 ± 2.99 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.891
MCH, пг / pg	33.2 ± 0.31	26.8 ± 1.97 *	27.9 ± 1.22 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.609
MCHC, г/дл / g/dl	37.4 ± 0.55	34.1 ± 0.89 *	35.2 ± 0.047 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.212
RDW, %	11.1 ± 0.11	16.5 ± 0.92 *	15.6 ± 0.62 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.399
MAF	121.1 ± 2.32	69.2 ± 1.95 *	78.9 ± 2.21 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.003

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

**Note:**\* – reliability of differences in values as compared to the control group.

Таблица 2  
Показатели феррокинетики при анемиях хронических заболеваний различного генеза  
Table 2  
The values of ferrokinetics in anemia of chronic diseases of different origin

Показатель Index	Контрольная группа Control group	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах Anemia of chronic diseases in infectious-inflammatory processes	АХЗ при РА Anemia of chronic diseases in rheumatoid arthritis	Значение p P value
	1	2	3	
СЖ, мкмоль/л Serum iron, mcM/l	20.4 ± 1.02	11.1 ± 1.9 *	9.5 ± 1.0 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.472
ОЖСС, мкмоль/л ТIBC, mcM/l	65.7 ± 1.83	53.2 ± 4.5 *	49.7 ± 6.56 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.653
ЛЖСС, мкмоль/л LIBC, mcM/l	44.5 ± 1.87	42.9 ± 4.38	38.4 ± 8.02	p <sub>1-2</sub> = 0.734 p <sub>1-3</sub> = 0.460 p <sub>2-3</sub> = 0.624
КНТ, % Transferrin saturation ratio, %	32.3 ± 1.84	14.9 ± 2.73 *	16.7 ± 2.02 *	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.002 p <sub>2-3</sub> = 0.608
СФ, нг/мл SF, ng/ml	33.55 ± 2.59	178.6 ± 75.52	238.4 ± 64.16	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.548

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

Note: \* – reliability of differences in values as compared to the control group.

лицами ( $p = 0,000$ ). Содержание CD3+CD4+ у больных РА с анемией составило в среднем  $40,8 \pm 2,46\%$  и было значимо ниже аналогичного показателя у здоровых лиц –  $52,2 \pm 1,65\%$  ( $p = 0,000$ ). Уровень цитотоксических CD3+CD8+ клеток у больных РА с анемией составил в среднем  $27,6 \pm 2,82\%$  и не отличался от такового у практически здоровых лиц ( $p = 0,667$ ). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) при этом составил в среднем  $1,46 \pm 0,05$  и был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,000$ ). При оценке CD3-CD(16+/56+)-лимфоцитов установлено снижение содержания этой популяции в периферической крови по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,009$ ) (табл. 3).

У больных с анемией хронических заболеваний при инфекционно-воспалительных процессах отмечался дисбаланс в системе Т-лимфоцитов. При снижении абсолютного количества CD3+CD19-лимфоцитов по сравнению с таковым у здоровых лиц имело место существенное снижение лимфоцитов, экспрессирующих CD4+-антиген, в то время как количество CD3+CD8+-лимфоци-

тов, так и иммунорегуляторный индекс значимо не изменялись и не отличались от таковых у здоровых лиц. Абсолютное число CD3 CD(16+/56+)-лимфоцитов у больных с анемией при инфекционно-воспалительных заболеваниях не отличалось значимо от такового у здоровых лиц (табл. 3).

Выраженность иммунного ответа непосредственно связана с активностью различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR у больных анемией хронических заболеваний при ревматоидном артрите и при инфекционно-воспалительных процессах было повышенным (табл. 3).

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что наибольшее увеличение CD3+HLA-DR+-лимфоцитов обнаружено у больных анемией хронических заболеваний при инфекционно-воспалительных процессах,  $0,3 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$  против  $0,2 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  у больных анемией хронических заболеваний при ревматоидном артрите ( $p = 0,014$ ). Увеличенная экспрессия молекул HLA-DR свидетель-

ствует о выраженности и активности воспалительного процесса, и это отличает анемии хронических заболеваний при инфекционно-воспалительных процессах от анемии хронических заболеваний при РА.

При исследовании уровня лимфоцитов выявлено значительное снижение количества Т-лимфоцитов с фенотипом Т-reg-клеток (CD3+CD4+CD25bright, CD127dim-to-neg) у лиц с АХЗ на фоне РА. Содержание Т-reg у больных РА с анемией составило в среднем  $1,2 \pm 0,08\%$  и было значимо ниже аналогичного показателя у здоровых лиц –  $3,9 \pm 0,06\%$ ;  $p = 0,000$  (табл. 4).

На современном этапе Т-reg-клетки рассматриваются как основные иммунорегуляторные клетки, способные к супрессии опосредованных Th1- и Th2-лимфоцитами вариантов иммунного ответа [2, 6]. Значимое снижение числа CD3+CD4+CD25bright, CD127dim-to-neg-лимфоцитов у больных с АХЗ при ревматоидном артрите отражает активность иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите, что сопряжено со снятием или ослаблением

Таблица 3  
 Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при анемиях хронических заболеваний различного генеза  
 Table 3  
 The subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in anemia of chronic diseases of different origin

Показатель Value	Контрольная группа Control group	АХЗ при РА Anemia of chronic diseases in rheumatoid arthritis	АХЗ при инфекционно-воспалительных заболеваниях Anemia of chronic diseases in infectious-inflammatory processes	Значение p P value
	1	2	3	
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	6.7 ± 0.31	5.9 ± 0.38 *	6.9 ± 0.28	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.450 p <sub>2-3</sub> = 0.000
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	34.1 ± 0.82	31.4 ± 2.22	27.7 ± 0.97*	p <sub>1-2</sub> = 0.979 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.13
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	2.3 ± 0.09	1.9 ± 0.1*	1.9 ± 0.22	p <sub>1-2</sub> = 0.003 p <sub>1-3</sub> = 0.083 p <sub>2-3</sub> = 0.8
CD3+CD19-, %	73.6 ± 1.22	69.9 ± 1.69	72.7 ± 1.11	p <sub>1-2</sub> = 0.072 p <sub>1-3</sub> = 0.598 p <sub>2-3</sub> = 0.183
CD3+CD19-, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+CD19-, ×10 <sup>9</sup> /л	1.7 ± 0.06	1.3 ± 0.06*	1.4 ± 0.05*	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.527
CD3+CD4+, %	52.2 ± 1.65	40.8 ± 2.46*	44.5 ± 1.27*	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.001 p <sub>2-3</sub> = 0.168
CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л	1.2 ± 0.07	0.8 ± 0.06*	0.8 ± 0.05*	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.954
CD3+CD8+, %	26.3 ± 1.74	27.6 ± 2.82	27.5 ± 1.11	p <sub>1-2</sub> = 0.667 p <sub>1-3</sub> = 0.613 p <sub>2-3</sub> = 0.967
CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л	0.6 ± 0.05	0.5 ± 0.04	0.5 ± 0.02	p <sub>1-2</sub> = 0.257 p <sub>1-3</sub> = 0.178 p <sub>2-3</sub> = 0.827
CD3+HLA-DR+, %	3.1 ± 0.9	10.4 ± 1.97*	15 ± 0.62*	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.013
CD3+HLA-DR+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+HLA-DR+, ×10 <sup>9</sup> /л	0.1 ± 0.01	0.2 ± 0.02*◇	0.3 ± 0.04*◇	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.014
CD3-CD16+56+, %	9.8 ± 0.87	6.6 ± 0.6*◇	13.4 ± 0.92*	p <sub>1-2</sub> = 0.009 p <sub>1-3</sub> = 0.008 p <sub>2-3</sub> = 0.000
CD3-CD16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3-CD16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л	0.2 ± 0.03	0.1 ± 0.01*◇	0.3 ± 0.02	p <sub>1-2</sub> = 0.01 p <sub>1-3</sub> = 0.474 p <sub>2-3</sub> = 0.000
CD3-CD19+, %	9.6 ± 0.65	9.3 ± 0.79	9.0 ± 0.46	p <sub>1-2</sub> = 0.734 p <sub>1-3</sub> = 0.498 p <sub>2-3</sub> = 0.772
CD3-CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3-CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л	0.2 ± 0.04	0.2 ± 0.03	0.2 ± 0.01	p <sub>1-2</sub> = 0.473 p <sub>1-3</sub> = 0.446 p <sub>2-3</sub> = 1.00
ИРИ IRI	1.9 ± 0.08	1.5 ± 0.05*	1.8 ± 0.13	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.678 p <sub>2-3</sub> = 0.01

Примечание: \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; ◇ – достоверность различий у лиц с АХЗ при РА по сравнению с показателями у лиц с АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах.

Note: \* – reliability of differences in values as compared to the control group; ◇ – reliability of differences in persons with anemia of chronic diseases in RA as compared to the values in persons with anemia of chronic diseases in infectious-inflammatory processes.

Таблица 4

Содержание Т-регуляторных клеток с фенотипом CD3+ CD4+CD25<sup>bright</sup>, CD127<sup>dim-to-neg</sup> в периферической крови при анемиях хронических заболеваний различного генеза

Table 4

The level of T-regulatory cells with phenotype CD3+ CD4+CD25<sup>bright</sup>, CD127<sup>dim-to-neg</sup> in peripheral blood in anemia of chronic diseases of different origin

Показатель Index	Контрольная группа Control group	АХЗ при РА Anemia of chronic diseases in rheumatoid arthritis	АХЗ при инфекционно-воспалительных заболеваниях Anemia of chronic diseases in infectious-inflammatory processes	Значение p P value
	1	2	3	
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	6.7 ± 0.31	5.9 ± 0.38 *	6.9 ± 0.28	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.450 p <sub>2-3</sub> = 0.000
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	34.1 ± 0.82	31.4 ± 2.22	27.7 ± 0.97*	p <sub>1-2</sub> = 0.979 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.13
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, ×10 <sup>9</sup> /l	2.3 ± 0.09	1.9 ± 0.1*	1.9 ± 0.22	p <sub>1-2</sub> = 0.003 p <sub>1-3</sub> = 0.083 p <sub>2-3</sub> = 0.8
T-reg CD3+ CD4+CD25 <sup>bright</sup> , CD127 <sup>dim-to-neg</sup> , %	3.9 ± 0.06	1.2 ± 0.08*◇	4.2 ± 0.11*	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 0.000 p <sub>2-3</sub> = 0.000
T-reg CD3+ CD4+CD25 <sup>bright</sup> , CD127 <sup>dim-to-neg</sup> ×10 <sup>9</sup> /л/l	0.1 ± 0.002	0.02 ± 0.003*◇	0.06 ± 0.001	p <sub>1-2</sub> = 0.000 p <sub>1-3</sub> = 1.000 p <sub>2-3</sub> = 0.000

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

◇ – достоверность различий у лиц с АХЗ при РА по сравнению с показателями у лиц с АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах

**Note:** \* – reliability of differences in values as compared to the control group; ◇ – reliability of differences in persons with anemia of chronic diseases in RA as compared to the values in persons with anemia of chronic diseases in infectious-inflammatory processes

сдерживающей функции Т-рег клеток в отношении аутоспецифических клонов Т-клеток.

Имеются данные о роли Т-рег лимфоцитов в развитии аутоагрессивности и подавлении избыточной воспалительной реакции при различных аутоиммунных заболеваниях [6, 10]. Полученные нами данные о снижении Т-рег клеток у больных АХЗ на фоне РА свидетельствуют о значимости Т-рег в развитии иммуновоспалительного процесса при РА и формировании анемического синдрома.

Уровень регуляторных Т-лимфоцитов у больных с анемическим

синдромом при инфекционно-воспалительных заболеваниях имел тенденцию к повышению, но абсолютное их число существенно не отличалось от такового у здоровых лиц.

### ВЫВОДЫ

У лиц, страдающих анемией хронических заболеваний, наблюдаются выраженные изменения со стороны клеточного звена иммунитета, свидетельствующие о наличии дисбаланса в системе Т-клеток в сочетании с подавленным уровнем естественной (опосредуемой НК-клетками) цитотоксичности у больных

ревматоидным артритом. При АХЗ на фоне РА существенно снижен уровень регуляторных Т-клеток, играющих важную роль в подавлении избыточной воспалительной реакции и аутоагрессивности, что может быть предиктором формирования анемического синдрома.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zubrikhina GN, Blindar VN, Matveeva II. The differential diagnostic possibilities in evaluation of iron-deficient condition under anemias. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016; 3: 144-149. Russian (Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016. №3. С. 144-149.)
- Kozlovskaya LV, Rameev VV, Sarkisova IA. Pathogenesis and clinical significance of anemia of chronic diseases. *Anemia*. 2005; 4: 4-10. Russian (Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний. *Анемия*. 2005. № 4. С. 4-10.)
- Rukavitsin OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology*. 2016; 1: 37-46. Russian (Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: от-

- дельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016. № 1. С. 37-46.)
4. Anushenko AO, Gordeeva OB, Potapov AS, Botvinyeva VV, Tsimbalova EG. The role of hepcidin in the development of anemia in children with inflammatory bowel disease. Russian Pediatric Journal. 2015; 3: 14-20. Russian (Анушенко А.О., Гордеева О.Б., Потопов А.С., Ботвиньева В.В., Цимбалова Е.Г. Роль гепсидина в развитии анемии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский педиатрический журнал. 2015. № 3. С. 14-20.)
  5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. New. Eng. J. Med. 2005; 352 (10): 1011-1023
  6. Nasonov EL, Alexandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. Scientific and Practical Rheumatology. 2014; 4 (52): 430-437. Russian (Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Рубцов Ю.П. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Н.-практ. ревматол. 2014. № 4 (52). С. 430-437.)
  7. Khaydukov SV, Zurotchka AV, Chereshev VA. Cytometric analysis in clinical immunology. Ekaterinburg: Url department of RAS, 2011. P. 220. Russian (Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. Екатеринбург: УрО РАН, 2011. 220 с.)
  8. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. J. Exp. Med. 2006; 203 (7): 1701-1711
  9. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10 (9): 543-551
  10. Nasonov EL, Bykovskaya SN. The role of regulatory T-cells in autoimmune rheumatic diseases. Herald of the Russian Academy of Medical Sciences. 2006; 9-10: 74-79. Russian (Насонов Е.Л., Быковская С.Н. Т-регуляторные клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Вестник Российской АМН. 2006. № 9-10. С. 74-79.)

**Сведения об авторах:**

**Дыгай А.М.**, академик РАН, директор НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга, г. Новокузнецк, Россия.

**Суржикова Г.С.**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

**Клочкова-Абельянц С.А.**, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

**Адрес для переписки:**

Клочкова-Абельянц С.А., ул. Глинки 3-67, г. Новокузнецк, Россия, 654000

Тел: +7 (3843) 324-352; +7 (906) 934-59-09

E-mail: satenikka@mail.ru

**Information about authors:**

**Dygay A.M.**, academician of RAS, director of Goldberg Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Novokuznetsk, Russia.

**Surzhikova G.S.**, candidate of medical science, docent, head of chair of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia.

**Klochkova-Abelyants S.A.**, candidate of medical science, docent of chair of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia.

**Address for correspondence:**

Klochkova-Abelyants S.A., Glinki St., 3-67, Novokuznetsk, Kemerovo region, Russia, 654000

Tel: 8 (3843) 324-352; +7-906-934-5909

E-mail: satenikka@mail.ru

