

Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита

Семашко А.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Галушко Е.А.¹, Гордеев А.В.¹, Зоткин Е.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Анемия остается одним из наиболее распространенных видов сопутствующей патологии, которая влияет на прогноз основного заболевания и качество жизни пациентов.

Цель исследования — оценка информативности определения уровня сывороточного гепсидина для дифференциальной диагностики анемии хронического воспаления (АХВ) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 47 больных РА с анемией, последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Критерием анемии, согласно рекомендациям ВОЗ, считали снижение уровня гемоглобина <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин. Контрольная группа состояла из 29 больных без анемии. У всех пациентов определяли индекс DAS28, исследовали клинические и биохимические показатели крови: сывороточное железо, общую железосвязывающую способность сыворотки, гепсидин, цитокины, включая интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α).

Результаты и обсуждение. Из 47 пациентов с активным РА и анемией только у 13 (28%) была диагностирована изолированная АХВ. Железодефицитная анемия (ЖДА) была выявлена в 17 (36%) случаях, у остальных 17 больных отмечался смешанный генез анемии (АХВ + ЖДА). Больные с изолированной АХВ имели статистически значимо более высокий уровень гепсидина ($120,3 \pm 56,1$ пг/мл) по сравнению с лицами контрольной группы ($90,3 \pm 37,9$ пг/мл) и пациентами с РА + ЖДА. При изолированной АХВ уровни ИЛ6, ФНО α , ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду были в 2 раза выше ($p < 0,05$), чем при РА с дефицитом железа (как при ЖДА, так и при смешанном генезе анемии). Только в случаях изолированной АХВ уровень гепсидина коррелировал с концентрацией ИЛ6 ($r=0,8$), у пациентов с ЖДА и анемией смешанного генеза, а также у больных без анемии такой взаимосвязи не выявлено. Корреляции с уровнем ФНО α ни в одной подгруппе не обнаружено.

Заключение. Уровень гепсидина является информативным показателем для дифференциальной диагностики характера анемии при активном воспалении. У больных РА с АХВ определялась максимальная концентрация гепсидина в сыворотке крови, а при ЖДА она оказалась ниже референсных значений. Продемонстрированы важность оси гепсидин — ИЛ6, а также отсутствие влияния провоспалительного цитокина ФНО α на метаболизм железа.

Ключевые слова: гепсидин; анемия; труднолечимый пациент; ревматоидный артрит.

Контакты: Елена Андреевна Галушко; egalushko@mail.ru

Для ссылки: Семашко АС, Ли́ла АМ, Галушко ЕА, Гордеев АВ, Зоткин ЕГ. Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2023;17(6):59–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-59-64

The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis

Semashko A.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Galushko E.A.¹, Gordeev A.V.¹, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Anemia is still one of the most common comorbidities that affects the prognosis of the underlying disease and the quality of life of patients.

Objective: to evaluate the value of serum hepcidin level determination for the differential diagnosis of anemia of chronic disease/inflammation (ACD) in patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 47 patients with RA with anemia consecutively admitted to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for inpatient treatment. According to WHO recommendations, the criterion for anemia was a decrease in hemoglobin level <120 g/l in women and <130 g/l in men. The control group consisted of 29 patients without anemia. In all patients, the DAS28 index was determined, and clinical and biochemical blood parameters were examined: serum iron, total iron-binding capacity of serum, hepcidin, cytokines, including interleukin (IL) 6 and tumor necrosis factor α (TNF α).

Results and discussion. Of 47 patients with active RA and anemia, only 13 (28%) were diagnosed with isolated ACD. Iron deficiency anemia (IDA) was found in 17 (36%), the remaining 17 patients had a mixed genesis of anemia (ACD + IDA). Patients with isolated ACD had a statistically significant higher level of hepcidin (120.3 ± 56.1 pg/ml) compared to the control group (90.3 ± 37.9 pg/ml) and to patients with RA + IDA. In isolated ACD, the levels of IL6, TNF α , rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide were 2 times higher ($p < 0.05$) than in RA with iron deficiency (both in IDA and in mixed genesis of anemia). Only in isolated ACD did the hepcidin level correlate with the IL6 concentrations ($r = 0.8$); no such correlation was found in patients with IDA and anemia of mixed origin or in patients without anemia. No correlation with TNF α levels was found in any subgroup.

Conclusion. Hpcidin levels are an informative indicator for the differential diagnosis of the type of anemia during active inflammation. In RA patients with ACD, the maximum hepcidin concentration in blood serum was determined, and in IDA it was found to be lower than the reference values. The importance of the hepcidin – IL6 axis and the lack of influence of the proinflammatory cytokine TNF α on iron metabolism were demonstrated.

Keywords: hepcidin; anemia; difficult-to-treat patient; rheumatoid arthritis.

Contact: Elena Andreevna Galushko; egalushko@mail.ru

For reference: Semashko AS, Lila AM, Galushko EA, Gordeev AV, Zotkin EG. The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):59–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-59-64

В последние десятилетия сопутствующие заболевания при ревматоидном артрите (РА) стали объектом пристального внимания как в клинической практике, так и в научных исследованиях [1, 2]. Это смещение фокуса связано с тем, что, несмотря на совершенствование современных методов лечения РА с использованием генно-инженерных биологических препаратов и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, у части больных стойкой ремиссии или низкой активности заболевания достичь не удается [3]. Поэтому научным ревматологическим сообществом была предложена концепция труднолечимого большого (Difficult-to-Treat, D2T) [4]. К этой категории относятся пациенты не только с рефрактерным течением РА и неэффективностью лекарственной терапии в анамнезе, но и с другими факторами: плохой переносимостью терапии, риском развития неблагоприятных реакций, наличием сопутствующих состояний и т. д. [5].

В ряде когортных исследований показано, что сопутствующие заболевания влияют на такие исходы РА, как качество жизни и физическое функционирование, независимо от активности воспалительного процесса [6, 7]. Кроме того, пациенты с сопутствующими заболеваниями в реальной клинической практике не всегда получают адекватную терапию из-за риска возникновения неблагоприятных реакций [5, 7]. Эти опасения лечащих врачей понятны, однако отказ от назначения эффективной терапии может быть контрпродуктивным, учитывая сложное взаимодействие патологических изменений, связанных с РА и сопутствующими состояниями.

Одним из ярких примеров такого мультифакторного взаимодействия является развитие анемии, которая встречается у 30–70% пациентов с РА и почти в 25% случаев выявляется уже на первом году заболевания [8–10]. Наиболее часто она расценивается как анемия хронического воспаления (АХВ), сочетающаяся в себе как признаки функционального дефицита железа, так и перегрузку железом тканей, и ее возникновение связывают с активностью воспалительного процесса при РА [10, 11]. Несмотря на наличие изменений метаболизма железа и эритропоэза, вызванных воспалением, у части больных РА анемический синдром может быть обусловлен и другими причинами – хронической кровопотерей с развитием железодефицитной анемии (ЖДА), гемолизом, аплазией кроветворения на фоне проведения цитостатической терапии или дефицитом витаминов [8].

Двумя наиболее частыми видами анемии при РА являются классическая ЖДА (наиболее распространенный тип анемии) и АХВ, которая сама по себе может утяжелять течение основного заболевания вследствие перегрузки железом тканей и дополнительной активации воспаления [11–13]. Другие формы анемии (гемолитическая, мегалобластная, апластическая) встречаются гораздо реже – примерно в 3% случаев [8, 10].

Клинической практикой доказано, что у больных РА с высокой воспалительной активностью часто бывает недостаточно стандартного набора биохимических тестов для объективной оценки степени нарушения обмена железа и выявления ЖДА, являющейся сопутствующим заболеванием [8–10, 14]. В связи с этим проблема диагностики характера анемии у больных РА остается актуальной. Ошибочная диагностика ЖДА может повлечь за собой назначение препаратов железа с развитием вторичного гемосидероза и, соответственно, ухудшение течения основного заболевания. Вместе с тем длительная анемия с дефицитом железа даже легкой степени вызывает гипоксию тканей, что также ведет к ухудшению прогноза, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (ишемическая болезнь сердца, заболевание легких, хроническое заболевание почек и др.) [15–17]. Кроме того, у пациентов с анемией, у которых на фоне лечения было зарегистрировано увеличение уровня гемоглобина >1 г/л, отмечались статистически значимое улучшение качества жизни и повышение работоспособности, в отличие от пациентов с сохранявшимся низким содержанием гемоглобина [16, 17].

Для больных с иммуновоспалительными заболеваниями, в том числе с РА, было предложено несколько диагностических стратегий, позволяющих дифференцировать истинную ЖДА от АХВ, но на сегодняшний день их эффективность ограничена [11, 14, 18].

В последнее время благодаря широкому применению метода иммуноферментного анализа был проведен ряд исследований уровня гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа [9–11, 19], при различных заболеваниях [14, 20]. Установлено, что при лимфолифферативных и инфекционных заболеваниях, в том числе при коронавирусной инфекции COVID-19, уровень гепсидина в сыворотке крови значительно повышен, вместе с тем у ряда больных наблюдается резкое его снижение, что трактуется как проявление ЖДА [21, 22].

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Показатель	Основная группа (РА с анемией, n=47)	Контрольная группа (РА без анемии, n=29)	p
Возраст, годы, M±σ	45,5±14,3	48,9±14,3	0,3
Пол, n: мужчины/женщины	5/42	6/23	0,2
Длительность болезни, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 96]	60 [17; 84]	0,8
Клиническая стадия, n (%):			
очень ранняя	2 (4)	2 (7)	0,68
ранняя	4 (8)	4 (10)	
развернутая	8 (17)	8 (24)	
поздняя	33 (71)	33 (59)	
Позитивность по РФ/АЦЦП, n	39/33	25/23	0,7/0,4
Активность заболевания по DAS28, n (%):			
ремиссия (DAS28 <2,6)	0	0	0,65
низкая (2,6≤DAS28<3,2)	0	0	
умеренная (3,2≤DAS28≤5,1)	10 (21)	8 (28)	
высокая (DAS28 >5,1)	37 (79)	21 (72)	
DAS28, баллы, M±σ	6,4±1,7	5,9±1,0	0,2
Системные проявления, n (%)	14 (29)	7 (24)	0,6
Рентгенологическая стадия, n (%):			
I	1 (2)	0	0,76
II	10 (21)	8 (28)	
III	22 (47)	14 (48)	
IV	14 (30)	7 (24)	

Цель исследования – оценка информативности определения сывороточного уровня гепсидина для дифференциальной диагностики анемии при активном РА.

Материал и методы. В исследование включено 76 больных РА, последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Среди них было 65 (86%) женщин, отношение мужчины/женщины составило 1:6.

Критерии включения: наличие диагноза РА, соответствующего критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; возраст 18 лет и старше.

Критерии не включения: наличие острой кровопотери, мегалобластной или гемолитической анемии на момент включения в исследование, а также тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе онкологической патологии, туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких, нарушения функции почек (острая и хроническая почечная недостаточность, гломерулонефрит) и печени (хронический активный гепатит), тяжелого ДВС-синдрома.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Больные были разделены на две группы. В основную группу вошли 47 больных с анемией. Критерием наличия анемии, согласно рекомендации ВОЗ, считали снижение уровня гемоглобина <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин. Контрольную группу составили 29 больных РА без анемии. Больные в этих группах были сопоставимы (p>0,05) по возрасту (средний возраст – 45,5±14,3 и 49,8±14,3 года

соответственно) и длительности заболевания, которая варьировалась от 2 мес до 20 лет (в среднем – около 5 лет; табл. 1). В обеих группах отмечалось преобладание пациентов с развернутой и поздней стадиями РА. Большинство больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – в основной группе соответственно 83% и 70%, а в контрольной 86% и 79%. У подавляющего большинства пациентов (у 79% в основной и 72% в контрольной группе), находившихся на стационарном лечении, диагностирована высокая воспалительная активность РА. Системные проявления РА выявлены у 29% больных основной и у 24% контрольной группы. При рентгенологическом исследовании чаще встречалась III стадия РА.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование с определением показателей обмена железа: сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), насыщения трансферрина железом (НТЖ) и ферритина сыворотки крови (ФС). Концентрацию гепсидина определяли методом прямого иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора Quantikine Human Immunoassay ELISA, интерлейкина (ИЛ) 6 – методом ИФА с использованием набора RayBio Human IL-6 ELISA.

Для статистической обработки применяли программу Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для описания качественных данных использовали показатели абсолютной и относительной частот (выраженной в процентах), для описания количественных данных – среднее (M) со стандартным отклонением (σ) или медиану с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) в случае параметров, распределение

Таблица 2. Показатели периферической крови и обмена железа у больных РА (M±σ)
Table 2. Indicators of peripheral blood and iron metabolism in patients with RA (M±σ)

Показатель	Больные РА с анемией (n=47)	Больные РА без анемии (n=29)	Норма
Гемоглобин, г/л	100,2±11,2*	129,5±6,7	120–130
Гематокрит, %	33,1±4,1*	37,0±2,3	36–42
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	6,8±2,0	6,8±1,6	4,0–9,0
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	191,9±27,9	225±48,1	180–320
Ретикулоциты, ‰	3,0±2,4	4,0±2,4	2–10
MCV, фл	89,5±10,1*	93,2±7,7	81–99
МСНС, г/дл	30,3±3,6*	35,0±2,0	33–37
СЖ, мкм/л	15,1±6,4*	18,5±7,7	18,4±0,6
ОЖСС, мкм/л	73,7±11,9	71,3±10,1	60,8±3,9
НТЖ, %	20,5±9,1*	26,0±10,0	30,2±1,1
ФС, мкг/л	234,9±385,3	87,7±118,2	62,5±6,4
Трансферрин, г/л	2,54±0,1*	2,7±0,1	2,5–2,65
Гепсидин, нг/мл	86,6±67,1	90,3±37,9	64,9±21,6

Примечание. * – p<0,05. MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцитов; МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах.

которых отличалось от нормального. Сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Было установлено, что содержание гепсидина у больных РА с анемией и с нормальным уровнем гемоглобина существенно не различалось и составляло в среднем 86,6±67,1 и 90,3±37,9 пг/мл соответственно. Однако при анализе биохимических и общеклинических показателей крови в группе больных с анемией была выявлена разнонаправленность изменений, характеризующих метаболизм железа. Как видно из табл. 2, у пациентов с анемией уровни СЖ и НТЖ находились на нижней границе нормы, в то время как при сравнении с контрольной группой отмечено их значимое снижение.

Для диагностики ЖДА у больных РА был использован двухступенчатый алгоритм с комплексной оценкой всех показателей метаболизма железа, разработанный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [9]. В соответствии с данным алгоритмом все больные были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа – 13 больных с изолированной АХВ (28% всех больных с анемией); 2-я – 17 пациентов с анемией смешанного генеза (сочетание АХВ + ЖДА); 3-я – 20 (36%) пациентов с ЖДА.

Больные с изолированной АХВ имели статистически значимо более высокое содержание гепсидина (в среднем 120,3±56,1 пг/мл) по сравнению с больными без анемии (90,3±37,9 пг/мл) и больными РА с истинным дефицитом железа (как с изолированной ЖДА, так и с анемией смешанного генеза; табл. 3). Анализ клинико-лабораторных показателей РА в зависимости от характера анемии выявил, что при изолированной АХВ отмечалась более высокая воспалительная активность с наиболее высокими значениями DAS28, уровня СРБ и ФС.

Исходя из патогенеза АХВ, при которой основную роль играют провоспалительные цитокины, мы проанализировали концентрацию ИЛ6 и ФНОα, а также уровень РФ и АЦЦП в зависимости от характера анемии (см. табл. 3). При изолированной АХВ уровень ИЛ6, ФНОα, РФ и АЦЦП был в 2 раза выше (p<0,05), чем в подгруппах больных РА с дефицитом железа (как при ЖДА, так и при смешанном генезе анемии). В то же время, несмотря на различия в уровне гепсидина у больных РА без анемии и с АХВ, концентрация РФ, АЦЦП и провоспалительных цитокинов у них оказалась сопоставима. В связи с этим был проведен корреляционный анализ, который показал, что только при изолированной АХВ уровень гепсидина коррелировал с концентрацией ИЛ6 (r=0,8), а при ЖДА (r=0,3), анемии смешанного генеза (r=-0,18) и у больных без анемии (контрольная группа) такой взаимосвязи не выявлено. Корреляции с содержанием ФНОα ни в одной подгруппе не наблюдалось.

Как видно из табл. 3, основные различия в метаболизме железа отмечались у пациентов с АХВ: анемия у них сопровождалась нормальными уровнями СЖ, НТЖ, ОЖСС, трансферрина, в то же время концентрация ФС была выше (p<0,05), чем в подгруппе больных со смешанным генезом анемии (ЖДА + АХВ). При сравнении с контрольной группой различий в метаболизме железа не выявлено, кроме высокого уровня ФС. У больных РА с изолированной ЖДА наблюдались повышение ОЖСС при сниженном НТЖ, а также низкий уровень ФС, т. е. изменения показателей обмена железа соответствовали общепринятым представлениям о классической ЖДА. При смешанном генезе анемии обнаружены такие же изменения показателей метаболизма железа, за исключением высокого уровня ФС, характеризующего активность макрофагальной системы и нивелирующего истинные запасы железа в организме. Наряду с этим 1-я и 3-я подгруппы практически не различались по уровню СЖ, и в обоих случаях он был в пределах нормы.

Обсуждение. Известно, что дефицит железа может быть истинным, характеризующимся снижением запасов железа в организме, и функциональным, при котором наблюдаются нормальные либо повышенные общие запасы железа в организме при неадекватном его поступлении в костный мозг. Как известно, железо необходимо для производства энергии и эффективного функционирования всех систем организма [13, 22]. Поэтому у пациентов с хроническими воспалительными изменениями его дефицит может усугублять течение основного заболевания [15, 16, 23].

Ведение пациентов с активным РА и анемией, которая в половине случаев имеет смешанный характер (АХВ + ЖДА), является сложной задачей для практикующих врачей.

По данным ряда исследований, истинный дефицит железа при хронической сердечной недостаточности диагностируется у 37–61% больных, при хронической болезни

Таблица 3. Клинико-иммунологическая характеристика и показатели метаболизма железа у больных РА в зависимости от характера анемии
Table 3. Clinical and immunological characteristics and indicators of iron metabolism in patients with RA, depending on the type of anemia

Показатель	1-я подгруппа (РА + АХВ, n=13), 1	2-я подгруппа (РА + ЖДА + АХВ, n=17), 2	3-я подгруппа (РА + ЖДА, n=17), 3	Контрольная группа (РА без анемии, n=29), 4
Гемоглобин, г/л, М±σ	108,2±10,5	107,2±9,0	102,8±9,2	127,9±7,7***
Гепсидин, пг/мл, М±σ	120,3±56,1	84,6±37,2*	66,9±34,5**	90,3±37,9***
DAS28, баллы, М±σ	6,6±1,1	6,2±1,0	5,8±0,9**	5,9±1,0***
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,5 [20,3; 110,2]	46,7 [31,3; 88,8]	40,8 [22,6; 56,6]	19,9 [12,7; 47,2]***
РФ, Ме/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	171,4 [9,5; 621,1]	78,3 [9,5; 399,2]*	85,6 [9,5; 324,7]**	123 [47,2; 377,4]
АЦЦП, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	189,3 [7,0; 431,3]	104,6 [13,1; 295,7]	41,4 [0,4; 372,9]**	238,7 [33,8; 500]
ИЛ6, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	146,4 [19,5; 268,6]	20,6 [4,3; 97,7]*	19,3 [1,4; 33,3]**	60,6 [6,9; 324,3]
СЖ, мкм/л, М±σ	17,5±6,2	11,3±3,4**	14,0±6,7	20,6±7,4
ОЖСС, мкм/л, М±σ	68,0±8,8***	79,7±8,3**	78,3±13,9	69,6±10,1
НТЖ, %, М±σ	25,7±9,0***	14,1±3,6**	17,9±7,8	29,4±8,8
ФС, мкг/л, М±σ	440,9±485,1***	119,2±75,6**	16,3±11,1*	119,1±334,9
Трансферрин, г/л, М±σ	2,5±0,1	2,6±0,1**	2,5±0,1*	2,6±0,1
ФНОα, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,2 [9,3; 16,9]	10,5 [0,6; 17,9]	0,08 [0,02; 12,6]**	13,1 [6,9; 16,7]

Примечание. * $p_{1-2}<0,05$; ** $p_{1-3}<0,05$; *** $p_{1-4}<0,05$.

почек – у 24–85%, при воспалительных заболеваниях кишечника – у 13–90% [12, 15, 24, 25]. В нашем исследовании у больных РА с анемией при наличии высокой воспалительной активности и неэффективности предшествующей терапии в 36% случаев диагностирована изолированная ЖДА, требующая назначения препаратов железа, что согласуется с данными других авторов [8–10]

Анализ показателей метаболизма железа у больных РА выявил разнонаправленность изменений. Так, в общей группе больных РА с анемией уровни СЖ и НТЖ соответствовали нижней границе нормы, в то же время при сравнении с контрольной группой (без анемии) они были значимо снижены. Также определялось статистически значимое повышение ОЖСС и уменьшение НТЖ, что указывает на имеющийся истинный дефицит железа. Можно предположить, что выявленная биохимическая гетерогенность показателей метаболизма железа у больных РА, в том числе гепсидина, была обусловлена не только АХВ, но и наличием у части больных ЖДА. Это подтверждает сложность диагностики ЖДА у пациентов с РА и высокой воспалительной активностью. Частично такая ситуация связана с нечеткими лабораторными диагностическими пороговыми, что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Обращает на себя внимание, что уровень СЖ, на который часто ориентируются для верификации диагноза ЖДА, находился в пределах нормальных значений как в подгруппе больных с изолированной ЖДА, так и в подгруппе пациентов с истинной АХВ.

Согласно результатам проведенного исследования, при высокой активности РА верифицировать у пациентов со-

путствующую патологию – ЖДА – позволяет оценка уровня сывороточного гепсидина. Только при изолированной АХВ отмечалось значительное повышение уровня гепсидина, сочетавшееся с высокой концентрацией СРБ, ФС, а также провоспалительных цитокинов (ИЛ6 и ФНОα), что согласуется с данными других исследований [10, 19, 22, 24, 26]. При РА, помимо диагностики ЖДА, гепсидин может иметь клиническую ценность для прогнозирования отсутствия ответа на пероральное введение препаратов железа при смешанном генезе анемии, сочетающей в себе признаки истинной ЖДА и АХВ. При ряде хронических заболеваний исследование уровня гепсидина было предложено в качестве альтернативы оценке показателей обмена железа, прежде всего ФС [19, 20, 22]. Кроме того, у пациентов с ЖДА в популяции невосприимчивость к пероральному приему железа предсказывают по исходному уровню гепсидина, который имеет лучшую прогностическую ценность, чем концентрация СЖ или ФС [14, 22].

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что у пациентов с активным РА определение уровня гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа, может использоваться для выявления истинного дефицита железа и проведения дифференциальной диагностики ЖДА и АХВ. У больных РА с изолированной АХВ выявляется максимально высокий уровень гепсидина в сыворотке крови, а при ЖДА он ниже референсных значений. Также было продемонстрировано, что при РА основным молекулярным путем, определяющим поступление железа в плазму, является ось гепсидин – ИЛ6. Влияния ФНОα на показатели метаболизма железа у больных РА не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busby AD, Wason J, Pratt AG, et al. The role of comorbidities alongside patient and disease characteristics on long-term disease activity in RA using UK inception cohort data. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 2;61(11):4297-4304. doi: 10.1093/rheumatology/keac139.
2. Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of lifestyle changes for reducing the risk of developing rheumatoid arthritis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Clin Ther*. 2019 Jul;41(7):1323-1345. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.021. Epub 2019 Jun 10.
3. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
4. Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
5. Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):660-665. [Galushko EA, Gordeev AV, Mat'yanova EV, et al. Intractable rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Predvaritel'nye rezul'taty. Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):660-665. (In Russ.)].
6. Radner H. How to improve care for patients with RA and comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11):607-608. doi: 10.1038/s41584-020-00504-y.
7. Yoshida K, Lin TC, Wei MY, et al. The roles of post-diagnosis accumulation of morbidities and lifestyle changes on excess total and cause-specific mortality risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Feb;73(2):188-198. doi: 10.1002/acr.24120.
8. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Медицинский академический журнал. 2001;(1):58-65. [Mazurov VI, Lila AM. Features of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*. 2001;(1):58-65. (In Russ.)].
9. Галушко ЕА, Бельский ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):98-105. [Galushko EA, Belen'kii DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(5):98-105. (In Russ.)].
10. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
11. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and Emerging Concepts to Treat Imbalances of Iron Homeostasis in Inflammatory Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Dec 11;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135.
12. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMa1401038.
13. Ли́ла АМ, Галушко ЕА, Семашко АС. Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):519-525. [Lila AM, Galushko EA, Semashko AS. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: prospects for study in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):519-525. (In Russ.)].
14. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820.
15. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Naval S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):88-93. doi: 10.1002/ajh.24595. Epub 2016 Dec 7.
16. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505-514. doi: 10.1182/blood-2017-07-746446. Epub 2017 Nov 15.
17. Repping-Wuts H, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):207-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken399. Epub 2008 Oct 16.
18. Gutschow P, Han H, Olbina G, et al. Clinical Immunoassay for Human Hepsidin Predicts Iron Deficiency in First-Time Blood Donors. *J Appl Lab Med*. 2020 Sep 1;5(5):943-953. doi: 10.1093/jalm/jfaa038.
19. Armitage AE, Drakesmith H. The diagnostic potential of the iron-regulatory hormone hepcidin. *Hemasphere*. 2019 Jun 30;3(Suppl):100-103. doi: 10.1097/HS9.0000000000000236. eCollection 2019 Jun.
20. Lasocki S, Lefebvre T, Mayeur C, et al; FROG-ICU study group. Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care*. 2018 Nov 21;22(1):314. doi: 10.1186/s13054-018-2253-0.
21. Cavezzi A, Menicagli R, Troiani E, Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sialic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hepsidin and Ferroptosis: A Possible Unifying Hypothesis. *F1000Res*. 2022 Jan 27;11:102. doi: 10.12688/f1000research.108667.2. eCollection 2022.
22. Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, et al. Hepsidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020 Aug; 160:108661. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108661.
23. Wunderer F, Traeger L, Sigurslid HH, et al. The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 2020 Mar; 153:104664. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104664.
24. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017 Jan 26;168(3):344-361. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
25. Yuan J, Zou XR, Han SP, et al; C-STRIDE study group. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrol*. 2017 Jan 14; 18(1):23. doi: 10.1186/s12882-017-0441-9.
26. Marti-Carvajal AJ, Agreda-Perez LH, Sola I. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2):CD000332. doi: 10.1002/14651858.CD000332.pub3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.09.2023/15.11.2023/19.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out as a part of government task, within the framework of the scientific topic №1021051503137-7. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>