

Статья поступила в редакцию 5.02.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-9-13 EDN: VLNEOQ

Информация для цитирования:

Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 9-13.

Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Предмет исследования (наблюдения). Исследования проведены у 121 женщины с анемией при ревматоидном артрите (РА). Контрольную группу составили 79 практически здоровых женщин.**Цель исследования** – изучить особенности метаболизма железа и патогенетические механизмы развития анемии при ревматоидном артрите.**Методы исследования.** В исследование были включены оценка показателей периферической крови, показатели метаболизма железа (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина), белков острой фазы воспаления (СРБ, α_1 -кислый гликопротеин, неоптерин). Оценка запасов железа проводили по уровню ферритина сыворотки, который исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-систем. Содержание гепсидина-25 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем. Концентрацию цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ) определяли на иммуноферментном анализаторе «Lazurite».**Основные результаты.** Выявленные анемии у больных РА носили характер гипохромных, микроцитарных со сниженным уровнем железа сыворотки на фоне высокого содержания ферритина. При исследовании гепсидина определялся высокий его уровень, коррелируя с уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ФНО- α , ИФН- γ).**Выводы.** Индуцируемый провоспалительными цитокинами гепсидин способствует повышенной секвестрации железа в макрофагах, нарушая экспорт железа из клеток путем блокирования активности белка ферропортина. Модуляция биологической активности гепсидина, являющегося ключевым фактором в регуляции гомеостаза железа, обуславливает формирование анемического синдрома при РА. Анемия при РА возникает в результате функционального дефицита железа, в отличие от истинного дефицита железа при железодефицитных анемиях.**Ключевые слова:** анемия; ревматоидный артрит; гепсидин; цитокины**Surzhikova G.S., Klochkova-Abelyants S.A.**

Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies, Novokuznetsk, Russia

FEATURES OF IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH ANEMIC SYNDROME WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Objective – to study the features of iron metabolism and the pathogenetic mechanisms of anemia development in rheumatoid arthritis.**Methods.** The studies were conducted in 121 women with anemia in rheumatoid arthritis. The control group consisted of 79 practically healthy women. The study included an assessment of peripheral blood parameters, iron metabolism parameters (serum iron, total iron binding capacity, latent iron binding capacity, transferrin saturation coefficient), acute phase inflammatory proteins (CRP, α_1 -acid glycoprotein, neopterin). The assessment of iron reserves was carried out by the level of serum ferritin, which was studied by the enzyme immunoassay using test systems. The content of hepcidin-25 was determined by the enzyme immunoassay using test systems. The concentration of cytokines (IL-6, TNF- α , IFN- γ) was determined on a Lazurite enzyme immunoassay analyzer.**Results.** The revealed anemia in RA patients was hypochromic, microcytic with reduced serum iron levels against a background of high ferritin content. In the study of hepcidin, its high level was determined, correlating with the level of pro-inflammatory cytokines (IL6, TNF- α , IFN- γ).**Conclusions.** Induced by pro-inflammatory cytokines, hepcidin promotes increased iron sequestration in macrophages, disrupting iron export from cells by blocking the activity of the ferroportin protein. The modulation of the biological activity of hepcidin, which is a key factor in the regulation of iron homeostasis, causes the formation of anemic syndrome in RA. Anemia in RA occurs as a result of functional iron deficiency, as opposed to true iron deficiency in iron deficiency anemia.**Key words:** anemia; rheumatoid arthritis; hepcidin; cytokines

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое поли- системное заболевание соединительной ткани, составляет 10% в структуре ревматической патоло-

гии. Наиболее типичным признаком его является персистирующий воспалительный синовит, симметрично поражающий периферические суставы, в то

же время, имея системный характер, может вызывать ряд внесуставных проявлений, одним из которых является анемия.

Для больных ревматоидным артритом проблема анемии крайне актуальна, так как эти пациенты имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, поражения почек по сравнению с общей популяцией [1]. По данным различных исследований, развитие анемии среди пациентов с ревматоидным артритом варьирует от 39,0% до 64,0% [2-4].

Разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемии при РА, делает актуальным изучение патогенетических механизмов развития анемии. Определение причин формирования анемии, выявление механизмов развития анемии при РА, является важным в эффективной коррекции анемического синдрома у пациентов с РА.

Цель исследования – изучить особенности метаболизма железа и патогенетические механизмы развития анемии при ревматоидном артрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 121 женщины с анемией при ревматоидном артрите. Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами ВОЗ (у женщин гемоглобин < 120 г/л, число эритроцитов < $3,8 \times 10^9$ /л). Продолжительность заболевания составила от 1,5 до 15 лет, начало болезни у всех больных имело подострый характер и в последующем принимало затяжное прогрессирующее течение. внесуставные симптомы с вовлечением почек, сердца и других органов установлены у 95 больных, у 69 больных была отмечена умеренная (II) и у 52 высокая (III) степень активности процесса с функциональной недостаточностью суставов II-III стадии.

В исследование включены 79 практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу.

Исследование показателей периферического звена эритроцитного звена проводили на гематологическом анализаторе «ADVIA» с оценкой морфофункциональных показателей эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW).

Определение содержания железа в сыворотке крови и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) проводили феррозиновым методом с использованием диагностических наборов с последующим вычислением латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ). Белки острой фазы воспаления (СРБ, α_1 -кислый гликопротеид) определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «CONELAB 60i». Уровень неоптерина

исследовали иммуноферментным методом. Оценку запасов железа проводили по уровню сывороточного ферритина (СФ), который исследовали иммуноферментным методом. Содержание гепсидина-25 определяли иммуноферментным методом.

Математическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM PC Pentium 4, с помощью прикладных программ «Microsoft Excel»-2000. Статистические расчеты проводили с использованием пакета «Biostat» Version 4.03. Для оценки достоверности результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента и определяли значимость различий (p). Различия считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовались вычисления коэффициентов корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер анемии при РА устанавливали на основании результатов гематологических и биохимических исследований. Результаты исследований гемоглограмма свидетельствуют о гипохромном, микроцитарном характере выявленных анемий (табл. 1).

Таблица 1
Морфофункциональные показатели эритроцитов у лиц с ревматоидным артритом
Table 1
Morphofunctional parameters of red blood cells in people with rheumatoid arthritis

| Показатели | Контрольная группа | Анемия при РА |
|--------------------------|--------------------|----------------|
| RBC, $\times 10^{12}$ /л | 4,18 ± 0,05 | 3,50 ± 0,11* |
| HGB, г/л | 135,88 ± 3,08 | 102,00 ± 3,08* |
| HCT, % | 36,88 ± 1,1 | 27,00 ± 1,26* |
| MCV, фл | 89,15 ± 1,38 | 76,62 ± 2,65* |
| MCH, пг | 33,15 ± 0,31 | 27,85 ± 1,21* |
| MCHC, г/дл | 37,44 ± 0,55 | 35,10 ± 0,045* |
| RDW, % | 11,9 ± 0,11 | 15,49 ± 0,60* |

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

Note: * – reliability of differences in indicators compared with the indicator of the control group.

При оценке обмена железа у всех обследованных больных отмечалось достоверное снижение содержания сывороточного железа с пониженным коэффициентом насыщения трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки (табл. 2). Содержание ферритина сыворотки составило $240,22 \pm 64,33$ нг/мл против $33,55 \pm 2,59$ нг/мл у здоровых лиц (p < 0,001).

Высокий уровень сывороточного ферритина у больных при ревматоидном артрите фиксировался параллельно с повышенным содержанием плазменных белков острой фазы – С-реактивного белка, α_1 -кислого гликопротеина, неоптерина (табл. 3).

Ферритин, являясь острофазовым белком, отражает активность клеток моноцитарно-макрофагаль-

Таблица 2
Показатели метаболизма железа при анемии у пациентов с ревматоидным артритом
Table 2
Indicators of iron metabolism in anemia in patients with rheumatoid arthritis

| Показатели | Контрольная группа | Анемия при РА |
|------------------|--------------------|-----------------|
| СЖ, мкмоль/л | 20,4 ± 1,02 | 9,51 ± 1,1* |
| ОЖСС, мкмоль/л | 65,68 ± 1,83 | 49,61 ± 6,52* |
| ЛЖСС, мкмоль/л | 44,53 ± 1,87 | 38,31 ± 8,00 |
| КНТ, % | 32,32 ± 1,84 | 16,69 ± 2,11* |
| Трансферрин, г/л | 2,72 ± 0,07 | 2,12 ± 0,39* |
| СФ, нг/мл | 33,55 ± 2,59 | 240,22 ± 64,33* |

Примечание: * – достоверность различия с показателями контрольной группы при $p < 0,001$.

Note: * – reliability of difference with the control group indicators at $p < 0.001$.

Таблица 3
Содержание белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом
Table 3
The content of proteins of the acute phase of inflammation in the blood serum of patients with rheumatoid arthritis

| Показатели | Контрольная группа | Анемия при РА |
|------------------------|--------------------|-----------------|
| СРБ | 1,21 ± 0,07 | 32,11 ± 10,11* |
| α1-кислый гликопротеин | 0,71 ± 0,03 | 1,73 ± 0,25* |
| Неоптерин | 7,58 ± 0,27 | 102,72 ± 40,27* |

Примечание: * – достоверность различия с показателями контрольной группы при $p < 0,001$.

Note: * – reliability of difference with the control group indicators at $p < 0.001$.

ной системы, которую стимулируют провоспалительные цитокины, что необходимо учитывать при оценке данного показателя. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возникающем функциональном дефиците железа у пациентов с анемией на фоне РА, при этом железо заблокировано в макрофагах, а эритроцит испытывает дефицит железа, на что указывает наличие в периферической крови гипохромных микроцитов.

Согласно современным представлениям, гуморальным регулятором метаболизма железа является малый пептид – гепсидин-25. Установлено, что гепсидин оказывает влияние как на абсорбцию пищевого железа, так и на высвобождение его из макрофагов при рециклировании железа. Гепсидин, являясь отрицательным регулятором метаболизма железа, оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из различных клеток, включая макрофаги.

При проведении исследования содержание гепсидина при анемиях у больных с ревматоидным артритом достигало $45,38 \pm 0,4$ нг/мл против $8,07 \pm 0,2$ нг/мл у здоровых лиц.

Впервые связь между гепсидином и метаболизмом железа была впервые представлена Pigeon S. et al. [5], которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами, причем было показано, что мРНК экспрессируется не только под воздействием богатой железом диеты, но также и под влиянием липополисахаридов. Так, секреция провоспалительных цитокинов при острой инфекции или хроническом заболевании может изменить системный метаболизм железа посредством избыточного синтеза железорегуляторного белка гепсидина.

При исследовании провоспалительных цитокинов у пациентов с анемией на фоне РА их уровень был высоким (табл. 4).

Таблица 4
Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при гипохромной анемии у пациентов с ревматоидным артритом
Table 4
The content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of hypochromic anemia in patients with rheumatoid arthritis

| Показатели | Контрольная группа | Анемия при РА |
|--------------|--------------------|----------------|
| ФНО-α, пг/мл | 0,77 ± 0,1 | 8,67 ± 2,95* |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,78 ± 0,23 | 43,39 ± 11,93* |
| ИФН-γ, пг/мл | 3,41 ± 0,26 | 8,2 ± 0,69* |

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

Note: * – reliability of differences in indicators compared to the indicator of the control group.

Наиболее выраженное повышение обнаружено нами при оценке уровня ИЛ-6 при значимом увеличении уровня ФНО-α и интерферона-γ при АХЗ. Так, средние значения ИЛ-6 у лиц с анемией на фоне РА были значимо выше, чем в контрольной группе, и составили соответственно $43,39 \pm 11,93$ пг/мл против $2,78 \pm 0,23$ пг/мл у здоровых лиц. При исследовании корреляционных связей выявлена выраженная корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гепсидина у больных с анемией при ревматоидном артрите (табл. 5).

Базируясь на современных представлениях об участии гепсидина в метаболизме железа и результатах исследований, полученных нами, можно полагать, что индуцируемая цитокинами значительная продукция гепсидина способствует повышенной секвестрации железа и блокированию его в макрофагах. Гепсидин ингибирует экспорт железа из клеток, блокируя активность белка ферропортина (ферропортивный канал – это единственный канал выхода железа из клеток). Высокий уровень гепсидина способствует снижению доступности железа для эритропоэза и формированию функционального дефицита железа при анемиях у больных с РА.

Гепсидин проявляет себя как высокоинформативный показатель метаболизма железа, он может быть использован в алгоритме диагностики железо-

Таблица 5
Корреляционная зависимость: уровень
провоспалительных цитокинов / уровень гепсидина
у пациентов с ревматоидным артритом

Table 5
Correlation relationship: level of pro-inflammatory
cytokines / level of hepcidin in patients with rheumatoid
arthritis

| Показатели | Коэффициенты корреляции АХЗ при РА |
|--------------------------|---------------------------------------|
| ИЛ-6 / гепсидин | $r = 0,817, p = 0,000$ |
| ФНО- α / гепсидин | $r = 0,800, p = 0,000$ |
| ИФН- γ / гепсидин | $r = 0,726, p = 0,000$ |

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

Note: * – reliability of differences in indicators compared to the indicator of the control group.

дефицитной анемии и функционального дефицита железа. При увеличении гепсидина-25 свыше 11,81 нг/мл можно думать об анемии хронических заболеваний с функциональным дефицитом железа

(4,33-11,81 нг/мл – диапазон уровня гепсидина-25 у практически здоровых лиц).

Выявленные корреляционные связи между гепсидином и ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ свидетельствуют о влиянии этих цитокинов на обмен железа и эритропоэз, в том числе посредством регуляции синтеза гепсидина, и полностью согласуются с результатами ранее выполненных исследований [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукцируемый провоспалительными цитокинами гепсидин способствует повышенной секвестрации железа в макрофагах, нарушая экспорт железа из клеток путем блокирования активности белка ферропортина. Модуляция биологической активности гепсидина, являющегося ключевым фактором в регуляции гомеостаза железа, обуславливает клинические аспекты ведения больных с анемией при РА.

Своевременное выявление анемии и ее механизм развития имеют значение в оценке течения и лечения основного заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Pulatov U., Kobilov U. Anemia in patients with rheumatic arthritis, features, causes, treatment. *Eurasian Journal of Academic Research*. 2024; 4(10): 43-50. Russian (Пулатов У.С., Кобиллов У.А. Анемия у больных с ревматическим артритом, особенности, причины, лечение //Евразийский журнал академических исследований. 2024. Т. 4, № 10. С. 43-50.) doi: 10.5281/zenodo.13907486
2. Vatutin NG, Smirnova AS, Kalinkina NV, Shevelek AN. Anemia in patients with rheumatoid arthritis: features of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal*. 2013. 21(21): 1069-1062. Russian (Ватутин Н.Г., Смирнова А.С., Калинин Н.В., Шевелек А.Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения //Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21, № 21. С. 1069-1062.)
3. Greenshane Yul, Shabalin VV, Kusaev VV. Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: Diagnostic approaches and treatment opportunities. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(5): 107-112. Russian (Гриншейн Ю.И., Шабалин В.В., Кузаев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подход к диагностике и возможности терапии //Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 5. С. 107-112.) doi: 10.17116/terarkh2016885107-112
4. Sakhin VP, Kryukov EV, Grigoriev MA, Kazakov EP, Sotnikov AV, Gordienko AV, Rukavitsin OA. Iron metabolism, cytokine secretion in patients with rheumatologic pathology. *Clinical Medicine*. 2020; 98(9-10): 691-698. (Сахин В.П., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков Е.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля //Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 9-10. С. 691-698.) doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698
5. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroy P, Turlin B, Brissot P, Loréal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001; 276(11) :7811-7819. doi: 10.1074/jbc.M008923200
6. Nemet E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hupoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113(9): 1271-1276. doi: 10.1172/JCI20945

Сведения об авторе:

СУРЖИКОВА Галина Северьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: satenikka@mail.ru

Information about author:

SURZHIKOVA Galina Severevna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies, Novokuznetsk, Russia.

KLOCHKOVA-ABELYANTS Satenik Arshavilovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies, Novokuznetsk, Russia. E-mail: satenikka@mail.ru

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