

# Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях

А.С. Авдеева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Авдеева Анастасия Сергеевна,  
9056249400@mail.ru  
**Contacts:**  
Anastasia Avdeeva,  
9056249400@mail.ru

**Поступила** 30.06.2022  
**Принята** 01.11.2022

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — это большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям. Лабораторная диагностика ИВРЗ включает определение широкого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях (аутоантител, белков острой фазы воспаления, цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов, криоглобулинов, субпопуляций лимфоцитов, показателей костного метаболизма, маркеров апоптоза, генетических маркеров и др.). Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики ИВРЗ является исследование уровня маркеров воспаления в крови (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА), ферритина, прокальцитонина, аполипопротеина А1, кальпротектина и др.). Анализ маркеров воспаления позволяет оценить активность болезни, характер прогрессирования и прогноз хронического воспалительного процесса, а также эффективность проводимой терапии. В обзоре представлены последние данные о роли таких наиболее часто изучаемых маркеров воспаления, как СРБ, САА и ферритин.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, маркеры воспаления, С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, ферритин  
**Для цитирования:** Авдеева АС. Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):561–569.

## INFLAMMATORY MARKERS IN RHEUMATIC DISEASES

Anastasia S. Avdeeva

Immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) are a broad group of pathological conditions based on impaired immunological tolerance to one's own tissues leading to inflammation and irreversible organ damage. Laboratory diagnosis of IMRDs includes a wide range of biomarkers (autoantibodies, acute phase proteins, cytokines, markers of endothelial damage, components of the complement system, immunoglobulins, cryoglobulins, lymphocyte subpopulations, indicators of bone metabolism, apoptosis markers, genetic markers, etc). One of the leading aspects of laboratory diagnosis of IMRDs is the study of the level of inflammation markers in the blood (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), serum amyloid protein (CAA), ferritin, procalcitonin, apolipoprotein A1, calprotectin, etc). The analysis of inflammation markers makes it possible to assess the disease activity, the nature of the progression and the prognosis of the outcomes of a chronic inflammatory process, as well as the effectiveness of the therapy. The review presents the latest data on the role of the most frequently studied inflammatory markers such as CRP, CAA and ferritin.

**Key words:** immune-mediated rheumatic diseases, inflammatory markers, C-reactive protein, serum amyloid protein A, ferritin

**For citation:** Avdeeva AS. Inflammatory markers in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):561–569 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-561-569

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — это большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям [1]. На основании ведущих механизмов патогенеза ИВРЗ условно можно классифицировать на аутоиммунные, аутовоспалительные и ИВРЗ смешанного генеза. Для данной группы болезней характерны хроническое, прогрессирующее течение и высокая распространенность среди лиц молодого и среднего возраста. Прогноз ИВРЗ, характеризующихся тяжелым течением и высокой летальностью, во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет проводить активную противовоспалительную терапию в дебюте болезней [1, 2].

В настоящее время лабораторная диагностика ИВРЗ включает определение ши-

рокого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях (аутоантител, белков острой фазы воспаления, цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов, криоглобулинов, субпопуляций лимфоцитов, показателей костного метаболизма, маркеров апоптоза, генетических маркеров и др.). Лабораторные тесты, применяемые в ревматологии, позволяют получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений и являются важным инструментом для диагностики, оценки активности болезни, тяжести течения, прогноза и эффективности проводимой фармакотерапии [3–6]. Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики ИВРЗ является исследование уровня маркеров воспаления в крови (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА),

ферритина (ФР), прокальцитонина, аполипопротеина А1, кальпротектина и др.) [3, 7, 8].

Так, СРБ играет важную роль в развитии воспалительной реакции и защите организма от инфекционных агентов [9, 10]. Связывание СРБ с Fc-рецепторами (CD64) к мономерным иммуноглобулинам изотипа IgG приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов и поддержанию воспаления [11, 12]. Продукция СРБ осуществляется преимущественно гепатоцитами в ответ на стимуляцию интерлейкином (ИЛ) 6 [13, 14]; в меньшей степени — гладкомышечными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и адипоцитами [15]. В настоящее время СРБ рассматривается в качестве иммунного регулятора, а не только маркера воспаления и инфекционного процесса. Идентифицированы две изоформы СРБ, обладающие различными биологическими свойствами. СРБ синтезируется в гепатоцитах и секретруется в кровотоке в виде пентамерного СРБ (pСРБ), также известного как нативный СРБ. Считается, что pСРБ действует как иммунорегулятор [16]. При связывании с клеточными мембранами или липосомами pСРБ может необратимо диссоциировать в мономерный СРБ (mСРБ), который представляет собой провоспалительную изоформу, способную активировать тромбоциты, лейкоциты, эндотелиальные клетки, стимулировать образование макрофагов фенотипа M1 с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, влиять на синтез молекул адгезии, а также связывать компоненты комплемента [16, 17]. mСРБ имеет ограниченную растворимость по сравнению с pСРБ и считается связанным с тканями [16]. В зависимости от структурной формы СРБ взаимодействует с лейкоцитами и эндотелиальными клетками, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , повышает продукцию молекул адгезии, увеличивает высвобождение хемоаттрактантного белка-1 моноцитов и рекрутирование моноцитов, подавляет выработку оксида азота и активирует тромбоциты, тем самым вызывая провоспалительные и атерогенные эффекты.

СРБ принимает участие в патогенезе ревматоидного артрита (РА) и развитии коморбидной патологии. СРБ индуцирует экспрессию RANKL в моноцитах периферической крови и стимулирует дифференцировку остеокластов. Однако данный эффект СРБ зависит от его изоформы: mСРБ ингибирует индуцированную RANKL дифференцировку остеокластов *in vitro* путем нейтрализации RANKL, потенциально оказывая защитное действие [18, 19]. Кроме того, большие РА с дисбалансом моноцитов (соотношение M1/M2 > 1) демонстрируют значительно более высокие уровни СРБ, чем те, у кого соотношение M1/M2 < 1 (в среднем 4,5 мг/л против 0,8 мг/л;  $p = 0,032$ ) и выше остеокластогенез *in vitro* [18].

Определение уровня СРБ имеет важное значение для оценки активности РА, т. к. данный показатель учитывается при подсчете ряда индексов активности (DAS28-СРБ (Disease Activity Score с определением уровня СРБ), SDAI (Simplified Disease Activity Index)) [20]. Повышенный уровень СРБ ассоциируется с быстрым рентгенологическим прогрессированием и может рассматриваться в качестве маркера для выявления группы пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания [21, 22]. Однако необходимо учитывать, что нормализация уровня СРБ не всегда может отражать снижение активности РА [23].

Повышенный уровень СРБ у пациентов с РА ассоциируется с высоким риском развития коморбидной патологии — в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома. Данные больших когортных исследований продемонстрировали практически двукратное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией вне зависимости от наличия традиционных факторов риска [24–29]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи уровней СРБ и ИЛ-6 с риском сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Так, уровень СРБ более 3,0 мг/л сопровождается повышением риска развития ишемической болезни сердца на 58% [31, 32]. Системное воспаление является ключевым фактором прогрессирования атеросклероза и развития тромботических нарушений [33]. СРБ активирует систему комплемента, индуцирует апоптоз, способствует развитию эндотелиальной дисфункции за счет уменьшения продукции оксида азота и активации молекул адгезии; увеличивает адгезию и миграцию лейкоцитов, генерацию активных форм кислорода, что усиливает воспалительную реакцию. СРБ увеличивает нестабильность бляшки, индуцируя экспрессию металлопротеиназы, и способствует росту тромба за счет активации тромбоцитов [33].

В последнее время важная роль в прогрессировании атеросклероза и развитии сосудистых катастроф отводится mСРБ. В ряде работ было выявлено наличие mСРБ в растущих атеросклеротических бляшках, особенно с неустойчивым фенотипом [34]. Кроме того, в лабораторных условиях подтверждена способность mСРБ активировать сигнальные пути, связанные с ангиогенезом (стимулировать продукцию моноцитами сосудистого эндотелиального фактора роста), способствовать рекрутированию моноцитов в бляшку, активировать агрегацию макрофагов-тромбоцитов, что вызывает эрозию бляшки и тромбоз [35, 36]. В более ранних работах был идентифицирован СРБ в зонах атеросклеротического поражения тканей у кроликов с гиперхолестеринемией, а также в нестабильных или разорвавшихся бляшках в коронарных артериях человека [37]. J. Habersberger и соавт. [38] обнаружили более высокое содержание mСРБ в крови пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с контролем. И. Мельников и соавт. [39] выявили значительно повышенную концентрацию циркулирующего в крови mСРБ, связанного с макрофагами, у пациентов с ишемической болезнью сердца. В тканях больных, умерших от инфаркта миокарда, в зонах некроза иммуногистохимическим методом также был обнаружен СРБ [40].

mСРБ может играть роль в развитии органных поражений при ИВРЗ, у ряда пациентов могут обнаруживаться антитела к этой изоформе СРБ. Повышенный уровень антител к mСРБ у пациентов с волчаночным нефритом ассоциировался с обострением заболевания, повышением концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [41].

Повышенные уровни СРБ ассоциируются с большей распространенностью метаболического синдрома у пациентов с РА [42, 43], выраженностью абдоминального ожирения [44], инсулинорезистентностью [45], повышением уровня липидов [46]. Тем не менее, два крупных когортных исследования не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между уровнем СРБ и частотой метаболического синдрома при РА [42]. Содержание СРБ было связано с нарушением липидного обмена [47], отрицательно коррелировало с уровнем липопротеидов

высокой плотности (ЛПВП) [48], однако прямую биологическую связь между СРБ и метаболическим синдромом еще предстоит уточнить.

У пациентов с РА в два раза чаще диагностируется сахарный диабет (СД) 2-го типа по сравнению с общей популяцией. Высокий уровень СРБ при РА коррелирует с нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью [49], а также с нарушением гликемии натощак (отношение шансов (ОШ) – 1,02; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,001–1,034;  $p=0,02$ ) [50]. Применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) может уменьшить риск развития СД 2-го типа [51–53] и привести к снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [54] у больных РА. По данным регистра CORRONA, применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  значительно снижало риск развития СД 2-го типа (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,13–0,91;  $p=0,03$ ); в то же время данный показатель повышался (ОШ=2,33; 95% ДИ: 1,68–3,22;  $p=0,02$ ) у пациентов, принимавших глюкокортикоиды (ГК) в дозе 7,5 мг в пересчете на преднизолон, по сравнению с теми, кто их не получал [53]. В ретроспективном анализе данных японского исследования отмечалось значительное снижение уровня HbA1c после 3 месяцев лечения любым из ингибиторов ФНО- $\alpha$  или тоцилизумабом (ТЦЗ;  $p<0,001$  для обоих видов лечения) у пациентов с РА, в том числе в подгруппе больных с СД. В этом анализе терапия ТЦЗ ассоциировалась с более выраженным снижением уровня HbA1c, чем использование ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ОШ=5,59; 95% ДИ: 2,56–12,2;  $p<0,001$ ) [54].

Высокий уровень СРБ связан с повышенным риском развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов с РА. Уровень СРБ у больных с ХОБЛ выше, чем у пациентов без патологии легких. В ряде работ было показано, что уровень СРБ более 3 мг/л ассоциируется с худшим прогнозом заболевания и риском смерти [55–57]. Связь повышенного уровня СРБ с риском развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) у пациентов с РА требует уточнения; в настоящий момент отсутствуют убедительные данные, позволяющие рассматривать СРБ как фактор риска развития ИЗЛ у пациентов с РА, в отличие от курения, мужского пола, пожилого возраста и серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду [58].

Повышенные уровни СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в ряде работ ассоциировались с высоким риском развития депрессии у пациентов с РА, однако уточнить взаимосвязь между ее симптомами и воспалительными маркерами затруднительно, учитывая существенный вклад боли и активности заболевания в состояние пациента [59–61].

Таким образом, СРБ является недорогим, легкодоступным иммунорегуляторным маркером системного воспаления при ИВРЗ, играющим непосредственную роль в рентгенологическом прогрессировании и развитии коморбидной патологии у пациентов с РА. Однако СРБ не имеет значения для оценки риска развития РА; отсутствует также конкретный пороговый уровень СРБ, позволяющий прогнозировать риск развития сопутствующих заболеваний.

Еще одним маркером воспаления, мониторинг которого имеет большое значение при ИВРЗ, является сывороточный амилоидный белок-А. У здоровых людей концентрация САА в крови составляет менее 3 мг/л; во время воспалительной реакции его содержание повышается более

чем в 1000 раз в течение 24 часов и затем быстро снижается [62]. Учитывая определенные методические сложности оценки уровня САА, его содержание редко изучается в рутинной клинической практике. Однако в ряде ситуаций САА может быть более информативным маркером, чем СРБ или СОЭ. Концентрация САА может быть повышена при нормальных цифрах СРБ и СОЭ и указывать на наличие субклинического воспаления, а также ассоциироваться с риском развития амилоидоза и сердечно-сосудистых заболеваний [62, 63].

Транскрипция САА может активироваться несколькими цитокинами – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6: стимуляция только ИЛ-6 приводит к слабой экспрессии; изолированное воздействие ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1 $\beta$  почти не вызывает экспрессии САА; максимальная продукция отмечается при совместном воздействии ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1 $\beta$ , что необходимо учитывать при планировании схемы терапии [64]. Так, совместное применение ингибиторов янус-киназ и рецепторов ИЛ-6 приводит к почти полному подавлению синтеза САА; применение только антагонистов ИЛ-1 или ФНО- $\alpha$  обеспечивает лишь частичное подавление продукции САА [65, 66].

Роль САА в патогенезе ИВРЗ наиболее подробно изучена на модели РА. САА продуцируется не только гепатоцитами, но и локально в клетках синовиоцитов, усиливая миграцию лейкоцитов, воспалительную инфильтрацию и ангиогенез [67, 68]. Он обладает цитокиноподобными свойствами, стимулирует синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. САА усиливает синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) хондроцитами и синовиальными фибробластами [69, 70], что приводит к разрушению костной и хрящевой ткани. Кроме того, САА индуцирует продукцию синовиоцитами пентраксина 3, что способствует дополнительному усилению воспалительной реакции [71]. В патогенезе ряда ИВРЗ важное значение имеют Th17 Т-лимфоциты. Th17-клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор ИЛ-23, который необходим для выживания данной клеточной субпопуляции, а также хемокиновый рецептор 6 (CCR6, C-C chemokine receptor type 6), активирующийся хемокиновым лигандом 20 (CLC20, chemokine (C-C motif) ligand 20) [72]. CLC20 действует как хемоаттрактант и стимулирует продукцию ИЛ-17. САА является мощным индуктором ИЛ-23 и CCL20 в синовиальной оболочке и, следовательно, индуцирует поляризацию CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Th17 и стимулирует продукцию ИЛ-17 [66, 73]. Недавние исследования [74–76] показали, что САА стимулирует синтез про-ИЛ-1 $\beta$  и активацию NOD-подобных рецепторов (NLRP3, NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) с последующей активацией каспазы 1, которая обеспечивает конверсию про-ИЛ-1 $\beta$  в его активную форму ИЛ-1 $\beta$ . В периферическом кровотоке САА связывается с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), замещая аполипопротеин А1, что приводит к структурной перестройке молекул ЛПВП с последующей их функциональной недостаточностью. Такие молекулы ЛПВП называют провоспалительными, они характеризуются сниженной способностью к обратному транспорту холестерина, усиливают окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и в меньшей степени ингибируют продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1) в гладкомышечные клетки сосудов, что ассоциируется с их повышенным атерогенным потенциалом [77, 78]. В фазу активного воспаления САА может замещать

до 87% аполипопротеина А1 в составе ЛПВП. Влияя на эндотелиальные клетки, САА стимулирует продукцию ФНО- $\alpha$ , эндотелиальных факторов роста, экспрессию молекул адгезии, снижает выработку клетками оксида азота, что способствует образованию атеросклеротической бляшки [79, 80]. Таким образом, у пациентов с ИВРЗ представляется целесообразным определять соотношение САА/ЛПВП для оценки проатерогенных эффектов.

Длительно сохраняющийся повышенный уровень САА может привести к развитию АА-амилоидоза. В 1974 г. был идентифицирован амилоидный белок А, являющийся протеолитическим производным САА. Процессинг САА в лизосомах макрофагов приводит к накоплению новообразованных амилоидных фибрилл АА и развитию АА-амилоидоза [81, 82].

Уровень САА у пациентов с РА значительно повышен по сравнению со здоровыми донорами и больными остеоартритом, статистически значимо коррелирует с активностью заболевания и рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах [83]. САА является более чувствительным маркером активности заболевания при РА, чем СРБ или СОЭ [84–87], имеет большое значение для выявления субклинического воспаления у пациентов с нормальными цифрами других острофазовых показателей [88–90] и может использоваться для прогнозирования ремиссии заболевания в течение 12 месяцев [91].

Оценка уровня САА может иметь прогностическое значение. Была продемонстрирована связь между исходно более высоким уровнем САА (более 3 мкг/мл) и отсутствием ремиссии на фоне терапии БПВП [92]. САА может рассматриваться в качестве чувствительного маркера ответа на терапию ингибиторами янус-киназ. При нормализации уровня САА на фоне лечения ответ на терапию тофацитинибом был статистически значимо лучше, чем в группе пациентов с постоянно высоким уровнем САА [93]. Уровень САА статистически значимо коррелирует с клиническим улучшением на фоне терапии голимумабом, адалимумабом (АДА), инфликсимабом (ИНФ) и сарилумабом [94–97].

Таким образом, мониторинг уровня САА может быть полезен для более объективной оценки активности заболевания, выявления субклинического воспаления, оценки риска развития амилоидоза и сердечно-сосудистых осложнений.

Еще одним важным лабораторным показателем, который в настоящее время рассматривается в контексте системного воспаления, является ФР. Это кристаллизующийся белок диаметром примерно 10–12 нм, на 54,5% состоящий из белка, на 12,1% — из нуклеиновой кислоты и на 35% — из оксида-гидроксида железа. Молекула ФР имеет сферическую форму, состоит из оболочки и полого центра, внутри которого хранится железо; имеет две субъединицы (L и H), экспрессия которых варьирует в зависимости от типа ткани и физиологического состояния клеток [98, 99]. Ранее ФР рассматривался как суррогатный маркер запасов железа в организме: низкий уровень ФР указывает на снижение уровня железа, тогда как его высокие уровни говорят о нормальном или повышенном содержании железа [100, 101]. Позже, к семидесятым годам, стало понятно, что уровень ФР повышается при острых инфекционных заболеваниях [102]. ФР рассматривался как маркер, позволяющий дифференцировать железodefицитную анемию

и анемию хронических заболеваний, так как при последней уровень ФР выше за счет воспаления [103]. Затем было установлено, что ФР не только повышается при остром или хроническом воспалении, связанном с инфекцией, но также играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [104–106]. В настоящее время повышение уровня ФР рассматривается как проявление «гиперферритинемического синдрома», выявляемого при ряде тяжелых, жизнеугрожающих заболеваний — болезни Стилла взрослых (БСВ), синдроме активации макрофагов, катастрофическом антифосфолипидном синдроме и септическом шоке.

Сывороточный ФР представлен преимущественно L-ФР, который высвобождается из печени в ответ на повышение уровня железа в сыворотке [107, 108]. Несколько экспериментальных работ, проведенных на печени крыс, показали, что секреция ФР может стимулироваться провоспалительными цитокинами — ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [109]. Основная роль ФР — это участие в обмене железа, однако он также вовлечен в различные физиологические и патологические процессы. Учитывая токсичность железа для организма, основная роль ФР заключается в уравнивании его концентрации при избытке или дефиците [110]. Избыточное накопление ФР в тканях приводит к развитию таких заболеваний, как СД, гопогонадизм, гиперпигментация и патология печени [110–112]. Недавние работы показали важную роль накопления железа в развитии онкологических заболеваний, старении, прогрессировании хронических нейродегенеративных состояний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [113]. ФР присутствует в клеточных органеллах, таких как ядро, митохондрии и лизосомы, где он выполняет различные функции. Митохондриальный ФР защищает клетку от активных форм кислорода и влияет на ферроптоз (запрограммированная гибель клеток, связанная с железом) [114]. Кроме того, было показано, что ядерный ФР эффективно защищает ДНК от вызванного железом окислительного повреждения [115].

Повышенный уровень ФР отмечается при различных ИВРЗ. В крупном когортном исследовании D. Üsküdar Cansu и соавт. [116] был проанализирован уровень ФР в 11 498 образцах, собранных за 10 лет. Гиперферритинемия была выявлена в 4,7% тестов. Наиболее частой причиной повышения уровня ФР являлись: ИВРЗ (59,1%), инфекционные заболевания (27,3%), перегрузка железом, солидные злокачественные новообразования, гематологические злокачественные новообразования. Среди ИВРЗ наиболее часто повышенный уровень ФР отмечается при БСВ — в 29,4% случаев, РА — в 25,6%, системных васкулитах — в 12,6%. Уровень ФР значительно повышен не только в сыворотке, но и в синовиальной жидкости больных РА [117]. Для пациентов с системной красной волчанкой не характерно повышение острофазовых показателей, однако при развитии волчаночного нефрита в отсутствие признаков воспаления в моче пациентов был выявлен повышенный уровень ФР [117]; сывороточный уровень ФР также коррелировал с активностью заболевания [118]. Важное значение имеет оценка уровня ФР при БСВ: в ряде работ продемонстрировано статистически значимое повышение содержания ФР (от 1000 до 250 000 нг/мл), причем уровень выше 1000 нг/мл было предложено использовать как диагностический критерий заболевания [119–121]. Уровень ФР позитивно коррелирует с активностью заболевания, является предиктором смерти и развития синдрома активации макрофагов [122].

Таблица 1. Клиническое значение маркеров воспаления

Маркеры	Характеристики	Основное значение
СРБ	Важная роль в развитии воспалительной реакции и защите организма от инфекции. Идентифицированы две изоформы – пентамерный СРБ (рСРБ), действующий как иммунорегулятор [17], и мономерный СРБ, представляющий собой провоспалительную изоформу.	Маркер активности заболевания; включен в индексы активности, ассоциируется с быстрым рентгенологическим прогрессированием [21, 22]; не всегда коррелирует с воспалительной активностью [23]. Ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [24–32]; является важным фактором прогрессирования атеросклероза и развития тромботических нарушений [33]. Ассоциируется с большей распространенностью метаболического синдрома [42, 43], выраженностью абдоминального ожирения [44], инсулинорезистентностью [45], повышением уровня липидов [46]. Повышенные уровни СРБ, ФНО- $\alpha$ и ИЛ-6 ассоциируются с высоким риском развития депрессии у пациентов с РА [60–62].
СAA	Маркер воспаления, продуцируется гепатоцитами и локально в клетках синови; усиливает миграцию лейкоцитов, воспалительную инфильтрацию и ангиогенез [68, 69]; стимулирует синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ и ИЛ-6, ММП [70, 71]; является мощным индуктором ИЛ-23 и CCL20 [67, 74].	Коррелирует с активностью РА и рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений в суставах [83]; является более чувствительным маркером активности заболевания, чем СРБ или СОЭ [84–87]; важен для выявления субклинического воспаления [88–90] прогнозирования ремиссии заболевания [91]. Чувствительный маркер ответа на терапию БПВП [92], ингибиторами янус-киназ. [93]; статистически значимо коррелирует с клиническим улучшением на фоне терапии АДА, ИНФ и сарилумабом [94–97]. Ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [78]. Длительно сохраняющийся повышенный уровень СAA может привести к развитию АА-амилоидоза [81, 82].
Ферритин	Ранее рассматривался как суррогатный маркер запасов железа в организме, затем – как маркер воспаления; в настоящее время – в контексте гиперферритинемического синдрома.	Концентрация повышается при ревматических заболеваниях (59,1%), инфекционных заболеваниях (27,3%), перегрузке железом, солидных и гематологических злокачественных новообразованиях [116]. Выявляется в моче при развитии волчаночного нефрита [117], позитивно коррелирует с активностью системной красной волчанки [118]. Позитивно коррелирует с активностью БСВ, является предиктором смерти и риска развития синдрома активации макрофагов [121, 122].

**Примечание:** СРБ – С-реактивный белок; рСРБ – пентамерный СРБ; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ – интерлейкин; РА – ревматоидный артрит; ММП – металлопротеиназа; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; АДА – адалимумаб; ИНФ – инфликсимаб; СAA – сывороточный амилоидный белок А; БСВ – болезнь Стилла взрослых

Клиническое значение маркеров воспаления суммировано в таблице 1.

Таким образом, ФР является полезным дополнительным лабораторным биомаркером воспаления, имеющим важное значение для диагностики ряда ИВРЗ, в первую очередь БСВ, оценки прогноза ИВРЗ и риска развития сопутствующей патологии.

В заключение необходимо сказать, что мониторинг уровня острофазовых показателей является простым, доступным методом оценки активности болезни, прогноза и исходов хронического воспалительного процесса. Изучение маркеров воспаления позволяет прогнозировать эффективность проводимой терапии и риск развития коморбидной патологии.

*Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме 1021051402790-6.*

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил 4): 19–27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl 4):19–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: клинические рекомендации. М.:ЗАО БиоХимМак;2006. Nasonov EL, Alexandrova EN. Modern standards of laboratory diagnostics of rheumatic diseases: Clinical recommendations. Moscow: ZAO BioKhimMak;2006 (In Russ.).
- Wiik AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, Lahita RG, Reeves W, van Venrooij WJ, et al.; IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: The role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2): 291–298. doi: 10.1002/art.20229
- Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1709–1720. doi: 10.1002/art.20344

6. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2048-2065. doi: 10.1002/art.20345
7. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: The practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(9):512-520. doi: 10.1038/ncprheum0572
8. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.:ГЭОТАР-Медиа;2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). *Rheumatology: National guidelines.* Moscow:GEOTAR-Media;2008 (In Russ.)].
9. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56:131-142. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0
10. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein. *Immunol Res.* — 2004;30(3):261-77. doi: 10.1385/IR:30:3:261
11. Newling M, Sritharan L, van der Ham AJ, Hoepel W, Fiechter RH, de Boer L, et al. C-reactive protein promotes inflammation through FcγR-induced glycolytic reprogramming of human macrophages. *J Immunol.* 2019;203(1):225-235. doi: 10.4049/jimmunol.1900172
12. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of Fcγ3aR by innate pentraxins. *Nature.* 2008;456(7224):989-992. doi: 10.1038/nature07468
13. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989;242(2):237-239. doi: 10.1016/0014-5793(89)80476-4
14. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: Inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2:1-5. doi: 10.5301/jsrd.5000265
15. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754
16. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. Targeting C-reactive protein in inflammatory disease by preventing conformational changes. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:372432. doi: 10.1155/2015/372432
17. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, et al. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: Evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes. *Front Immunol.* 2018;9:1351. doi: 10.3389/fimmu.2018.01351
18. Cho IJ, Choi KH, Oh CH, Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, et al. Effects of C-reactive protein on bone cells. *Life Sci.* 2016;145:1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.021
19. Jia ZK, Li HY, Liang YL, Potempa LA, Ji SR, Wu Y. Monomeric C-reactive protein binds and neutralizes receptor activator of NF-κB ligand-induced osteoclast differentiation. *Front Immunol.* 2018;9:234. doi: 10.3389/fimmu.2018.00234
20. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом: методическое пособие для врачей. М.;2001. [Nasonov EL, Chichasova NV, Imamedinova GR. *Methods for assessing joint injury, disease activity and functional status of patients with rheumatoid arthritis: Methodical guidelines for physicians.* Moscow; 2001 (In Russ.)].
21. Ally MM, Hodkinson B, Meyer PW, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:183653. doi: 10.1155/2013/183653
22. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: Pooled analyses from several databases. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):1842-1852. doi: 10.1093/rheumatology/kez542
23. Авдеева АС, Панасюк ЕЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):20-24. [Avdeyeva AS, Panasyuk EYu, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab therapy, by using DAS 28, SDAI, CDAI indices and new 2011 EULAR/ACR remission criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012; 50(2):20-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1268
24. Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, van Halm VP, Peters MJL, Smulders YM, et al. Cardiovascular event risk in rheumatoid arthritis compared with type 2 diabetes: A 15-year longitudinal study. *J Rheumatol.* 2020;47(3):316-324. doi: 10.3899/jrheum.180726
25. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
26. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326-332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
27. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Rahman A, Smeeth L, et al. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: A population record-linkage cohort study in England. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151245. doi: 10.1371/journal.pone.0151245
28. Cooksey R, Brophy S, Kennedy J, Gutierrez FF, Pickles T, Davies R, et al. Cardiovascular risk factors predicting cardiac events are different in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):367-373. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.005
29. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
30. Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: A shifting paradigm for atherosclerotic disease. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:16. doi: 10.3389/fcvm.2019.00016
31. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: A systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-495. doi: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009
32. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1107477
33. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* — 2009;55(2):229-238. doi: 10.1373/clinchem.2008.108886
34. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J, Carvajal A, Juan-Babot JO, Iborra E, et al. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. *Stroke.* 2006;37(5):1200-1204. doi: 10.1161/01.STR.0000217386.37107.be
35. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430
36. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2239-2246. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.174359
37. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: Its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol.* 2005;167(4):1139-1148. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61202-3
38. Habersberger J, Strang F, Scheichl A, Htun N, Bassler N, Merivirta RM, et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2012;96(1):64-72. doi: 10.1093/cvr/cvs237

39. Melnikov I, Kozlov S, Saburova O, Zubkova E, Guseva O, Domogatsky S, et al. CRP is transported by monocytes and monocyte-derived exosomes in the blood of patients with coronary artery disease. *Biomedicines*. 2020;8(10):435. doi: 10.3390/biomedicines8100435
40. Zha Z, Cheng Y, Cao L, Qian Y, Liu X, Guo Y, et al. Monomeric CRP aggravates myocardial injury after myocardial infarction by polarizing the macrophage to pro-inflammatory phenotype through JNK signaling pathway. *J Inflamm Res*. 2021;14:7053-7064. doi: 10.2147/JIR.S316816
41. Jakuszko K, Krajewska M, Kościelska-Kasprzak K, Myszkka M, Sebastian A, Gniewek K, et al. Antibodies against monomeric C-reactive protein – A promising biomarker of lupus nephritis? *Clin Biochem*. 2017;50(13-14):756-762. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.010
42. Crowson CL, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2011;38(1):29-35. doi: 10.3899/jrheum.100346
43. Pandey PK, Swami A, Biswas TK, Thakuria R. Prevalence of metabolic syndrome in treatment naïve rheumatoid arthritis and correlation with disease parameters. *Arch Rheumatol*. 2016;32:46-52. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.5949
44. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3173-3182. doi: 10.1002/art.27629
45. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-2112. doi: 10.1002/art.23600
46. Attar SM. Hyperlipidemia in rheumatoid arthritis patients in Saudi Arabia. Correlation with C-reactive protein levels and disease activity. *Saudi Med J*. 2015;36:685-691. doi: 10.15537/smj.2015.6.10557
47. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001588. doi: 10.1161/JAHA.114.001588
48. Gan L, He Y, Liu L, Ou Q, Lin J. Association of serum lipids with autoantibodies and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients. *Clin Chim Acta*. 2018;486:282-290. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.028
49. Ursini F, Russo E, D'Angelo S, Arturi F, Hribal ML, D'Antona L, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: An OGTT study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2552. doi: 10.1097/MD.0000000000002552
50. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Ciccia F, Liakouli V, Carubbi F, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7896. doi: 10.1097/MD.0000000000007896
51. Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):848-854. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209954
52. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525-2531. doi: 10.1001/jama.2011.878
53. Lillegraven S, Greenberg JD, Reed GW, Saunders K, Curtis JR, Harrold L, et al. Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210459. doi: 10.1371/journal.pone.0210459
54. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, Kimoto Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196368. doi: 10.1371/journal.pone.0196368
55. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Gasana J. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. *Clin Respir J*. 2018;12:1891-1899. doi: 10.1111/crj.12752
56. Kang HK, Kim K, Lee H, Jeong BH, Koh WJ, Park HY. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3137-3143. doi: 10.2147/COPD.S118153
57. Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: A case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1719-1725. doi: 10.2147/COPD.S87015
58. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1403-1412. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC
59. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, Krishnaswami S, Kuller LH, Wasko MC. Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biol Psychol*. 2009;81(2):131-134. doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.02.003
60. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1018-1024. doi: 10.1002/art.24647
61. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Influence of biological therapeutics, cytokines, and disease activity on depression in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2018;2018:5954897. doi: 10.1155/2018/5954897
62. Takata S, Wada H, Tamura M, Koide T, Higaki M, Mikura SI, et al. Kinetics of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with community-acquired pneumonia (CAP), as presented with biologic half-life times. *Biomarkers*. 2011;16(6):530-535. doi: 10.3109/1354750X.2011.607189
63. Targonska-Stepniak B, Majdan M. Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:793628. doi: 10.1155/2014/793628
64. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314(2):363-369. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.096
65. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):137-143. doi: 10.3109/14397595.2013.854048
66. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2309-2317. doi: 10.3899/jrheum.101362
67. Connolly M, Marrelli A, Blades M, McCormick J, Maderna P, Godson C, et al. Acute serum amyloid A induces migration, angiogenesis, and inflammation in synovial cells *in vitro* and in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol*. 2010;184(11):6427-6437. doi: 10.4049/jimmunol.0902941
68. Connolly M, Veale DJ, Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1296-1303. doi: 10.1136/ard.2010.142240
69. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *J Immunol*. 2001;166(4):2801-2807. doi: 10.4049/jimmunol.166.4.2801
70. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl

- peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1788-1799. doi: 10.1002/art.20301
71. Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. *Mod Rheumatol.* 2013;23(1):28-35. doi: 10.1007/s10165-012-0630-0
  72. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med.* 2007;204(12):2803-2812. doi: 10.1084/jem.20071397
  73. Lucherini OM, Lopalco G, Cantarini L, Emmi G, Lopalco A, Venerito V, et al. Critical regulation of Th17 cell differentiation by serum amyloid-A signalling in Behcet's disease. *Immunol Lett.* 2018;201:38-44. doi: 10.1016/j.imlet.2018.10.013
  74. Migita K, Koga T, Satomura K, Izumi M, Torigoshi T, Maeda Y, et al. Serum amyloid A triggers the monosodium urate-mediated mature interleukin-1 $\beta$  production from human synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R119. doi: 10.1186/ar3849
  75. Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, et al. Dysregulated mature IL-1 $\beta$  production in familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):660-665. doi: 10.1093/rheumatology/keu359
  76. Niemi K, Teirilä L, Lappalainen J, Rajamäki K, Baumann MH, Öömi K, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway. *J Immunol.* 2011;186(11):6119-6128. doi: 10.4049/jimmunol.1002843
  77. Tölle M, Huang T, Schuchardt M, Jankowski V, Prüfer N, Jankowski J, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory capacity by accumulation of pro-inflammatory-serum amyloid A. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):154-162. doi: 10.1093/cvr/cvs089
  78. Artl A, Marsche G, Lestavel S, Sattler W, Malle E. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(3):763-772. doi: 10.1161/01.atv.20.3.763
  79. Zhao Y, Zhou S, Heng CK. Impact of serum amyloid A on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor expression and activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):1645-1650. doi: 10.1161/ATVBAHA.106.137455
  80. Wang X, Chai H, Wang Z, Lin PH, Yao Q, Chen C. Serum amyloid A induces endothelial dysfunction in porcine coronary arteries and human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(6):H2399-P2408. doi: 10.1152/ajp-heart.00238.2008
  81. Migita K, Yamasaki S, Shibatomi K, Ida H, Kita M, Kawakami A, et al. Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(3):408-411. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01472.x
  82. Magy N, Benson MD, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Cellular events associated with the initial phase of AA amyloidogenesis: Insights from a human monocyte model. *Amyloid.* 2007;14(1):51-63. doi: 10.1080/13506120601116575
  83. Connolly M, Mullan RH, McCormick J, Matthews C, Sullivan O, Kennedy A, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor  $\alpha$  and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1035-1045. doi: 10.1002/art.33455
  84. Shen C, Sun XG, Liu N, Mu Y, Hong CC, Wei W, et al. Increased serum amyloid A and its association with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep.* 2015;11(2):1528-1534. doi: 10.3892/mmr.2014.2804
  85. Chambers RE, MacFarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid-A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(6):665-667. doi: 10.1136/ard.42.6.665
  86. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):58-63.
  87. Yoo J, Lee SK, Lim M, Sheen D, Choi EH, Kim SA. Exosomal amyloid A and lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 proteins are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):119. doi: 10.1186/s13075-017-1334-9
  88. Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, Levesque MC, Bridges SL Jr, Moreland LW. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):108. doi: 10.1186/s13075-016-1009-y
  89. Wild N, Karl J, Grunert VP, Schmitt RI, Garczarek U, Krause F, et al. Diagnosis of rheumatoid arthritis: Multivariate analysis of biomarkers. *Biomarkers.* 2008;13(1):88-105. doi: 10.1080/13547500701669410
  90. Targońska-Stępnik B, Dryglewska M, Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacol Rep.* 2010;62(4):719-725. doi: 10.1016/s1734-1140(10)70329-7
  91. Ma MHY, Defranoux N, Li W, Sasso EH, Ibrahim F, Scott DL, et al. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):158. doi: 10.1186/s13075-020-02240-w
  92. Boeters DM, Burgers LE, Sasso EH, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. ACPA-negative RA consists of subgroups: Patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):121. doi: 10.1186/s13075-019-1902-2
  93. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(2):208-214. doi: 10.1111/cei.12234
  94. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, Birbara CA, de Vries D, Toedter G, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1214-1219. doi: 10.1093/rheumatology/kes381
  95. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol.* 2014;85(11):1480-1488. doi: 10.1902/jop.2014.140194
  96. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):178. doi: 10.1186/ar3503
  97. Gabay C, Burmester GR, Strand V, Mshid J, Zilberstein M, Kimura T, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):70. doi: 10.1186/s13075-020-02163-6
  98. Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Ferritin: An inflammatory player keeping iron at the core of pathogen-host interactions. *Microorganisms.* 2020;8(4):589. doi: 10.3390/microorganisms8040589
  99. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: Molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1275:161-203. doi: 10.1016/0005-2728(96)00022-9
  100. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – From iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022;126:102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778
  101. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J.* 1972;4(5834):206-208. doi: 10.1136/bmj.4.5834.206

102. Birgegård G, Hällgren R, Killander A, Strömberg A, Venge P, Wide L. Serum ferritin during infection. A longitudinal study. *Scand J Haematol.* 1978;21(4):333-340. doi: 10.1111/j.1600-0609.1978.tb00374.x
103. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133:40-50. doi: 10.1056/NEJMra1804281
104. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: The role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;30:84-89. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003
105. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Eppure Sì Muove: Ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(2):149-150. doi: 10.1111/cei.13069
106. Cragg SJ, Wagstaff M, Worwood M. Detection of a glycosylated subunit in human serum ferritin. *Biochem J.* 1981;199:565-571. doi: 10.1042/bj1990565
107. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood.* 1997;90(12):4979-4986.
108. Fahmy M, Young P. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: Changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA. *Biochem J.* 1993; 296(Pt 1):175-181. doi: 10.1042/bj2960175
109. Kotze MJ, van Velden DP, van Rensburg SJ, Erasmus R. Pathogenic mechanisms underlying iron deficiency and iron overload: New insights for clinical application. *EJIFCC.* 2009;20(2):108-123.
110. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metabol.* 2013;17(3):329-341. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.007
111. El Osta R, Grandpre N, Monnin N, Hubert J, Koscinski I. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl.* 2017;27:13. doi: 10.1186/s12610-017-0057-8
112. Chacon AH, Morrison B, Hu S. Acquired hemochromatosis with pronounced pigment deposition of the upper eyelids. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:44-46.
113. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001
114. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics.* 2021;13(5):mfab021. doi: 10.1093/mtomcs/mfab021
115. Thompson KJ, Fried MG, Ye Z, Boyer P, Connor JR. Regulation, mechanisms and proposed function of ferritin translocation to cell nuclei. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 10):2165-2177. doi: 10.1242/jcs.115.10.2165
116. Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, Cansu GB, Korkmaz C. Evaluation of hyperferritinemia causes in rheumatology practice: A retrospective, single-center experience. *Rheumatol Int.* 2021;41(9):1617-1624. doi: 10.1007/s00296-021-04935-y
117. Abe E, Arai M. Synovial fluid ferritin in traumatic hemarthrosis, rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Tohoku J Exp Med.* 1992;168(3):499-505. doi: 10.1620/tjem.168.499
118. Vanarsa K, Ye Y, Han J, Xie C, Mohan C, Wu T. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R182. doi: 10.1186/ar4012
119. Beyan E, Beyan C, Demirezer A, Ertuğrul E, Uzuner A. The relationship between serum ferritin levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(4):225-228. doi: 10.1080/03009740310003712
120. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: Just a useful innocent bystander? *Int J Inflamm.* 2012;2012:298405. doi: 10.1155/2012/298405
121. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-572. doi: 10.1136/ard.2005.042143
122. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, Pantano I, Caso F, Emmi G, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>