

Клиническое значение нарушения метаболизма железа у больных с высокой активностью ревматоидного артрита

Е.А. Галушко¹, А.С. Семашко¹, А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Галушко Елена Андреевна, egalushko@mail.ru
Contacts: Elena Galushko, egalushko@mail.ru

Поступила 26.02.2024
Принята 16.04.2024

Цель исследования – изучить основные клинические проявления ревматоидного артрита (РА) и спектр сопутствующих заболеваний в зависимости от уровня гепсидина у больных с высокой воспалительной активностью.

Материал и методы. В анализ вошли 78 пациентов (средний возраст $48,9 \pm 15,5$ года) с достоверным РА с медианой длительности заболевания 108 [48; 204] мес. У всех пациентов была диагностирована высокая или средняя активность заболевания (оценка по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) составляла в среднем $5,2 \pm 1,7$). Определялись показатели обмена железа, уровень гепсидина и интерлейкина 6.

Выделены три группы пациентов. В первой уровень гепсидина в сыворотке крови был ниже нормы (менее 40 пг/мл), во второй оставался в пределах референсных значений (40–120 пг/мл), в третьей был повышен (более 120 пг/мл).

Результаты. При РА с высокой активностью вне зависимости от уровня гемоглобина у 83% больных отмечались нарушения метаболизма железа. Сниженный уровень гепсидина в сыворотке был диагностирован в 40% случаев (группа I); у 34 больных была выявлена очень высокая концентрация гепсидина (группа III). Основные клинические проявления РА, активность по DAS28 и длительность болезни были сопоставимы во всех трех группах. Наибольшее число сопутствующих заболеваний было диагностировано у пациентов с РА с высоким уровнем гепсидина. Статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались хроническая обструктивная болезнь легких (26%), эндокринная патология (22%; в том числе сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ожирение), поражение почек (21%) и сердечно-сосудистой системы (60%). При дефиците железа наиболее частой сопутствующей патологией оказалось поражение желудочно-кишечного тракта (35%, включая эрозивный гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д.), второй по частоте была патология сердечно-сосудистой системы (32%). В этой же группе у каждого десятого к моменту включения в исследование была смена двух классов генно-инженерных биологических препаратов и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

Заключение. Результаты настоящего исследования иллюстрируют необходимость дальнейшего изучения патогенетических путей нарушений метаболизма железа для формирования научно обоснованных подходов к персонализированному лечению широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, к числу которых относится РА.

Ключевые слова: метаболизм железа, ревматоидный артрит, гепсидин, ферроптоз

Для цитирования: Галушко ЕА, Семашко АС, Лиля АМ. Клиническое значение нарушения метаболизма железа у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):286–292.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF IRON METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH HIGH ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Elena A. Galushko¹, Anna S. Semashko¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Aim – to study the clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA) and the spectrum of concomitant diseases, depending on the level of hepcidin in patients with high inflammatory activity.

Material and methods. The analysis included 78 patients (48.9 ± 15.5 years) with RA, disease duration of 108 [48; 204] months. All patients were diagnosed with high or medium inflammatory activity of the disease (DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 with erythrocyte sedimentation rate detection – 5.2). Indicators of iron metabolism, levels of hepcidin and interleukin 6 were determined.

Three subgroups of patients were identified: subgroup I – with serum hepcidin levels below the reference values (less than 40 pg/ml); subgroup II – with hepcidin levels within the reference values (40–120 pg/ml); subgroup III – patients with high hepcidin levels (more than 120 pg/ml).

Results. It was found that in RA with high inflammatory activity, regardless of the hemoglobin level, disorders in iron metabolism were noted in 83% of cases. Reduced serum hepcidin levels were diagnosed in 40% of cases (subgroup I), on average, very high hepcidin values were detected in every second ($n=34$; subgroup III). The main clinical manifestations of RA, DAS28 activity and duration of the disease were comparable in all three subgroups. The largest number of concomitant diseases were diagnosed in RA patients with high levels of hepcidin. Chronic obstructive pulmonary disease (26%), endocrine pathology – 22% (diabetes mellitus, thyroid diseases, obesity), chronic kidney disease (21%) and cardiovascular disease (60%) were significantly more common ($p < 0.05$). With iron deficiency, the most common pathology was gastrointestinal tract damage – 35% (erosive gastritis, peptic ulcer of the stomach and duodenum, etc.), the second most common was pathology of the cardiovascular system (32%). In the same subgroup, one in ten had a change of two classes of bDMARDs/tsDMARDs by the time of the study.

Conclusion. The results of this study illustrate the need for further study of the pathogenetic pathways of iron metabolism disorders in order to form scientifically sound approaches to personalized treatment of a wide range of immunoinflammatory rheumatic diseases, including RA.

Key words: iron metabolism, rheumatoid arthritis, hepcidin, ferroptosis

For citation: Galushko EA, Semashko AS, Lila AM. The clinical significance of iron metabolism disorders in patients with high activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):286-292 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-286-292

Введение

Несомненный и оправданный интерес исследователей к изучению патофизиологии метаболизма железа не угасает в последнее десятилетие [1]. И это не случайно, поскольку со временем стало очевидным, что расшифровка природы патологических процессов, характеризующихся нарушением обмена железа, имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к персонализированному лечению широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, к числу которых относится ревматоидный артрит (РА) [2–4].

Исторически считалось, что дефицит железа и перегрузка железом связаны исключительно с гематологическими заболеваниями, в частности с анемией. [5, 6]. Однако, как показывают современные научные разработки в области молекулярно-клеточных технологий, нарушения регуляции обмена железа сопряжены с вторичной митохондриальной патологией и играют важную роль в развитии таких заболеваний, как сахарный диабет, нейродегенеративные расстройства, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), атеросклероз и РА [7, 8].

Растущее количество данных свидетельствует о том, что клеточный дисбаланс железа непосредственно участвует в образовании активных форм кислорода, которые могут вызывать окислительное повреждение клеток с дисфункцией митохондрий. Активные формы кислорода также важны для ферроптоза, железозависимой иммуногенной гибели клеток [9, 10], которая характеризуется митохондриальными морфологическими изменениями и имеет сложную регуляторную сеть. Клетки, подвергшиеся ферроптозу, демонстрируют уменьшение объема митохондрий, увеличение плотности митохондриальной мембраны, уменьшение или исчезновение митохондриальных крист и разрыв наружной мембраны митохондрий [7, 9].

Ферроптозу постепенно стали уделять внимание при изучении патогенеза РА, поскольку было показано, что многие продукты ферроптоза являются медиаторами воспаления [10]. Получены данные, доказывающие, что метаболизм железа и перекисное окисление липидов являются ключевыми факторами, приводящими к ферроптозу клеток при РА [11, 12].

Потенциальными регуляторами ферроптоза считаются клеточные железорегуляторные белки, железозависимые ферменты и гепсидин, отвечающий за системный метаболизм железа через взаимодействие с ферропортином [9–11].

Доказано, что экспрессия гепсидина повышается в ситуациях, когда необходимо снизить системный уровень железа, например, при вторичной перегрузке железом тканей во время хронического воспаления и инфекции. И наоборот, выработка гепсидина подается во время дефицита железа и гипоксии, чтобы увеличить системную доступность железа для клеток. Из-за своей ключевой роли

в метаболизме железа и патогенезе его нарушений гепсидин стал перспективной мишенью для изучения митохондриальных дисфункций и ферроптоза при различных хронических заболеваниях [7, 13, 14].

Уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения особенностей анемии при РА и собственно анемии хронического воспаления (АХВ), также осветил ряд вопросов, связанных с разнонаправленными патогенетическими механизмами метаболизма железа и поддержанием системного воспаления [4, 15, 16]. Поэтому дальнейшее изучение путей регуляции и синтеза гепсидина при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в частности при РА, может иметь немаловажное значение для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также к появлению у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии [14, 17].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение основных клинических проявлений РА и спектра сопутствующих заболеваний в зависимости от уровня гепсидина у больных с высокой воспалительной активностью.

Материал и методы

Включены 78 пациентов, соответствующих критериям РА Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с неэффективностью проводимой ранее терапии.

Средний возраст больных составил 48,9±15,5 года, медиана длительности заболевания — 108 [48; 204] мес. У всех больных РА, находящихся на стационарном лечении, была диагностирована высокая или средняя активность заболевания. Ни у одного больного, включенного в исследование, не было низкой активности или ремиссии. Большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (69,2% и 62,8% соответственно).

Всем больным проводилось унифицированное клинико-инструментальное обследование. Изучались показатели обмена железа: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ) и ферритин сыворотки (ФС). Концентрацию гепсидина определяли методом прямого иммуноферментного анализа (ИФА; набор The Quantikine Human Immunoassay ELISA, R & D Systems, США), интерлейкина (ИЛ) 6 — методом ИФА с помощью набора RayBio Human IL-6 ELISA (R & D Systems, США).

В соответствии с целью исследования изучаемая выборка больных РА была разделена на три группы в зависимости от уровня гепсидина, характеризующего запасы железа в организме.

В первой группе уровень гепсидина в сыворотке крови был ниже нормы (менее 40 пг/мл, что косвенно указывало на дефицит железа), во второй он оставался в пределах референсных значений (40–120 пг/мл, что характерно для нормального метаболизма железа), в третьей ($n=34$) он был повышен (более 120 пг/мл).

На данном этапе в исследование включались пациенты с РА, не имевшие острой кровопотери, мегалобластной и гемолитической анемии, а также тяжелых сопутствующих заболеваний и хронических заболеваний в стадии декомпенсации (онкологические заболевания, туберкулез, хроническое неспецифическое заболевание легких в стадии обострения, ХБП 4–5-й ст., хронический активный гепатит, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, тяжелый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

У каждого пациента производился анализ документации и анамнестических данных с акцентом на сопутствующие заболевания. При необходимости для уточнения характера сопутствующей патологии использовался перечень основных лабораторных обследований, применяемых в рутинной клинической практике.

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

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что при РА с высокой активностью и неэффективностью предшествующей терапии вне зависимости от уровня гемоглобина (табл. 1) только у 17% ($n=13$) больных уровень гепсидина, характеризующий метаболизм железа,

был в пределах референсных значений (группа II). У остальных пациентов отмечались нарушения метаболизма железа. Сниженный уровень гепсидина в сыворотке (группа I) вне зависимости от уровня гемоглобина был диагностирован в 40% случаев ($n=31$), у 34 больных были выявлены очень высокие значения гепсидина (группа III).

Анализ показателей обмена железа и эритроцитарных индексов (табл. 1) показал, что III группа характеризовалась статистически значимо более высокими значениями средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС, mean corpuscular hemoglobin concentration), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН, mean corpuscular hemoglobin) и объема клетки (МСV, mean corpuscular volume), а также высоким уровнем ФС и НТЖ со сниженным содержанием трансферрина. Все вышеперечисленные изменения косвенно могут указывать на вторичную перегрузку железом. В I группе, характеризующейся низкой концентрацией гепсидина в крови, уровни СЖ, ФС, НТЖ были снижены. Данные изменения специфичны для дефицита железа (как явного, так и латентного). Во II и III группах отмечались высокие уровни ФС, являющегося острофазовым показателем.

В таблице 2 представлена клиническая характеристика больных РА. Во всех трех группах больные были сопоставимы по возрасту, активности (по DAS28 (Disease Activity Score 28)) и длительности болезни. Однако только у больных с нарушенным метаболизмом железа (I и III группы) III и IV рентгенологические стадии РА встречались статистически значимо чаще, чем при нормальных показателях обмена железа (в 32% и 9%, 29% и 12% случаев соответственно). В III группе отмечались более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), и ИЛ-6. В этой же группе чаще диагностировались системные проявления (33,5%), наиболее частыми из которых являлись ревматоидные узелки и синдром Шегрена (23,1% и 20,1% соответственно). В I и II группах частота системных проявлений составила 24% и 22% соответственно. Эрозивный артрит в I, II и III группах был диагностирован у 61,5%, 58% и 64% больных соответственно.

Таблица 1. Показатели метаболизма железа и эритроцитарные индексы у больных ревматоидным артритом

Показатели	I группа ($n=31$)	II группа ($n=13$)	III группа ($n=34$)
Гепсидин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [1; 17,4]*	86,5 [68,1; 103,4]**	192,4 [144,9; 209,7]***
Гемоглобин (г/л)	119,5±15,0	121,3±18,4	129,5±18,2***
Гематокрит (%)	36,2±3,8	37,8±4,7	38,2±4,5
МСН (пг)	26,8±3,6	27,3±3,4	28,8±3,1***
МСV (фл)	83,9±6,4	85,3±7,6**	89,5±7,3***
МСНС (г/л)	311,8±20,2	320,5±15,2	324,4±20,3***
СЖ (мкм/л)	9,4±5,1*	11,3 ±7,4	13,4±5,6
Ферритин (нг/мл)	64,9±42,4*	105,6±98,4	133,5±118,7***
Трансферрин (нг/мл)	36,3±5,0	33,9±2,5	31,8±2,5***
ОЖСС (мкм/л)	54,7 ±11,9*	44,3±8,1	44,7±9,9
НТЖ (%)	19,0±13,2*	28,7±22,0	37,1±11,1***

Примечание: результаты представлены как $M\pm\sigma$, если не указано иначе; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin); МСV – объем клетки (mean corpuscular volume); МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration); СЖ – сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; НТЖ – насыщение трансферрина железом; * – различия статистически значимы при $p_{(I-II)}<0,05$; ** – различия статистически значимы при $p_{(I-III)}<0,05$; *** – различия статистически значимы при $p_{(I-III)}<0,05$

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня гепсидина

Показатели	I группа (n=31)	II группа (n=13)	III группа (n=34)
Возраст (лет), M±s	47,4±14,4	43,5±19,2	50,3±14,4
Длительность болезни (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 18]	7 [3; 15]	9,5 [4; 17]
DAS28, M±σ	5,3±1,1	5,2±1,0	5,2±0,9
Рентгенологическая стадия (%)			
I стадия	10	8	3
II стадия	49	84	56
III стадия	29*	0**	32
IV стадия	12	8	9
Эрозивный артрит, %	61,5	58	64
Число болезненных суставов, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 13]	7 [4; 10]	7 [2; 8]
Число припухших суставов, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	5 [2; 6]	5 [3; 7]
Боль по визуальной аналоговой шкале (мм), M±s	74,2±14,7	63,2±12,7	58,9±14,9***
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [1,4; 12,2]*	8,1 [2,3; 48,8]**	16,5 [2,2; 28,6]***
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	19 [13; 28]	21 [11; 48]	22,5 [13; 61]
ИЛ-6 (нг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [0,5; 28,6]*	17,1 [0,6; 81,7]	22,6 [2,7; 74,7]***

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИЛ-6 – интерлейкин 6; * – различия статистически значимы при $p_{(I-II)} < 0,05$; ** – различия статистически значимы при $p_{(II-III)} < 0,05$; *** – различия статистически значимы при $p_{(I-III)} < 0,05$

В соответствии с целью нашего исследования нами была проанализирована частота основных хронических сопутствующих заболеваний в зависимости от нарушений метаболизма железа (рис. 1). В I группе, характеризующейся признаками дефицита железа, наиболее часто встречаемой патологией оказалось поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 35%), включая эрозивный гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д.; второй по частоте была патология сердечно-сосудистой системы (32%). Наибольшее число сопутствующих заболеваний было диагностировано у больных РА с высоким уровнем гепсидина. Как видно из представленной диаграммы, наиболее высокая ($p < 0,05$) частота ХОБЛ (26%), эндокринной патологии (22%; в том числе сахарный диабет, заболевания

щитовидной железы, ожирение), поражения почек (21%) и сердечно-сосудистой системы (60%) наблюдалась в III группе с признаками перегрузки железом по сравнению с двумя другими.

Обращают на себя внимание (рис. 2) различия по частоте анемии. При нарушениях метаболизма железа, характеризующихся сниженным уровнем гепсидина, она была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в остальных изучаемых группах. При нормальной концентрации гепсидина анемия диагностирована в 38,5% случаев

Учитывая, что в нашей выборке все пациенты имели в анамнезе неэффективность предшествующей терапии, нами также была проанализирована частота рефрактерного РА в зависимости от нарушений метаболизма железа (рис. 3).

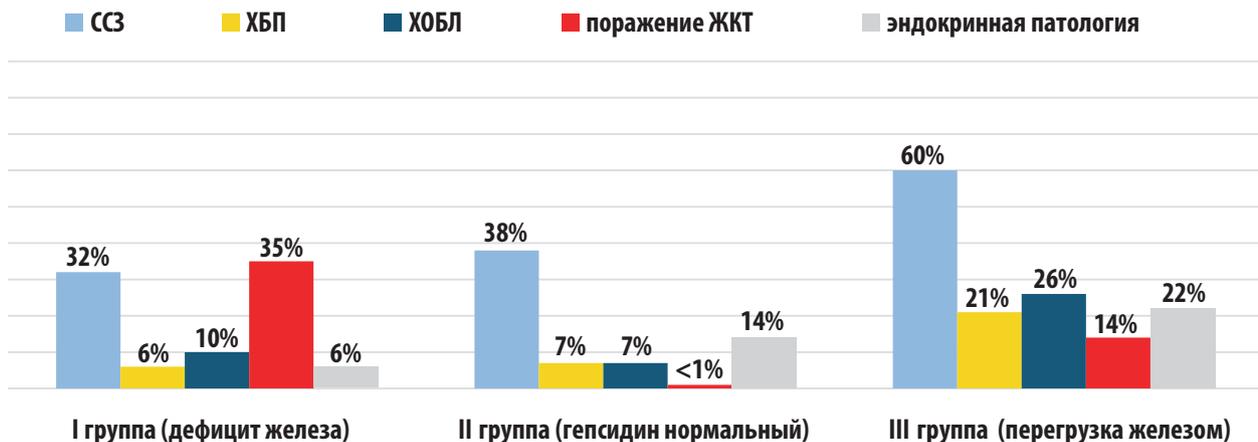


Рис. 1. Частота основных сопутствующих заболеваний в зависимости от характера нарушений метаболизма железа: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

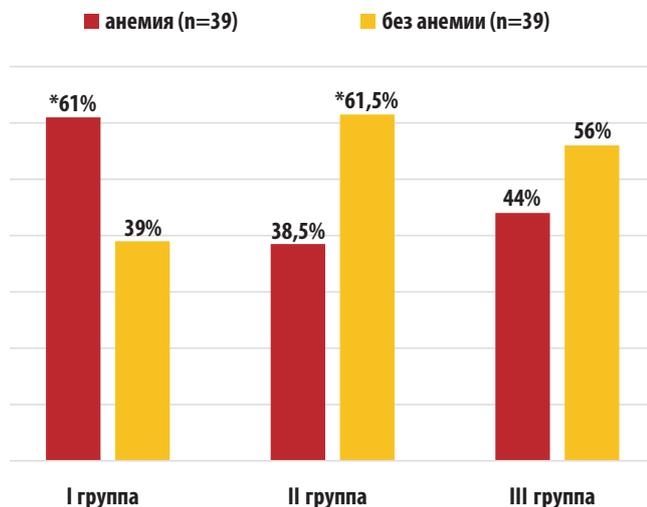


Рис. 2. Частота анемии у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня гепсидина

В группе с высоким уровнем гепсидина (III группа) не было выявлено ни одного пациента с рефрактерным течением РА. Однако у каждого десятого пациента с признаками дефицита железа (I группа) к моменту включения в исследование была смена двух классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП).

Обсуждение

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в лечении РА, однако большое число пациентов демонстрируют резистентность к нескольким БПВП и не достигают ремиссии и/или низкой активности заболевания [2, 17]. Это остается постоянной клинической проблемой.

Резистентность к терапии при РА может быть связана со многими факторами, имеющими как субъективную, так и объективную природу. Условно выделяют несколько подтипов «рефрактерности» к терапии при РА: множественную «рефрактерность», связанную с особенностями патогенеза РА, развитие которой определяется нарушениями фармакокинетики ГИБП, и «мнимую (невоспалительную) рефрактерность», которая преимущественно не зависит от объективных признаков воспаления [17].

В качестве одной из возможных причин резистентности к терапии рассматриваются нарушения метаболизма железа [4, 11, 12], и это не случайно, поскольку доказано, что железо влияет на иммунные эффекторные пути макрофагов и, следовательно, на дифференцировку Т-клеток, регулируя активность интерферона γ , образование оксида азота и пластичность Т-хелперных клеток [1, 3]. Считается, что местная и системная доступность железа определяет эффективность антимикробных иммунных эффекторных путей и может оказывать влияние на врожденный иммунный ответ организма [1, 6].

Обсуждается также роль железозависимой гибели клеток («ферроптоза») и митохондриальной дисфункции в возникновении и прогрессировании РА [9, 11–13].

При РА по этой проблеме проводились лишь единичные исследования, однако их результаты совпадают



Рис. 3. Частота рефрактерного ревматоидного артрита в зависимости от нарушений метаболизма железа: ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

с данными серии работ по участию ферроптоза в развитии рака [18, 19], а также других социально-значимых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, атеросклероз, ХОБЛ, COVID-19 и др. [9, 10]. Появились первые исследования, показавшие повышение уровня перекисного окисления липидов и железа в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости у больных РА с высокой воспалительной активностью по сравнению с умеренной активностью заболевания [20]. Это подтверждается повышенной экспрессией тяжелой цепи ферритина в синовиальной оболочке и фибробластоподобных синовиоцитах при РА [21].

Учитывая вышесказанное, нами предпринята попытка проанализировать уровень гепсидина в популяции больных РА с высокой воспалительной активностью.

В результате проведенного исследования впервые в России было установлено, что у 83% больных РА с высокой воспалительной активностью и неэффективностью предшествующей терапии вне зависимости от уровня гемоглобина выявляются нарушения метаболизма железа. Нами были выделены две основные группы больных активным РА, которые характеризуются разнонаправленными изменениями со стороны обмена железа: с высоким уровнем сывороточного гепсидина, косвенно указывающим на возможную вторичную перегрузку железом, и с признаками латентного или явного дефицита железа. Эти группы были сопоставимы по возрасту, активности и длительности болезни, а также по основным клинико-иммунологическим показателям, за исключением более высокой концентрации СРБ и ИЛ-6 при высоком уровне гепсидина, что согласуется с результатами, полученными ранее при изучении АХВ у больных РА [5, 6, 16].

Наиболее интересными и перспективными результатами, полученными при сравнении вышперечисленных групп, являются различия по сопутствующим заболеваниям и наличию «рефрактерного» РА.

В группе больных с высоким уровнем гепсидина нами была выявлена не только наибольшая частота сопутствующих заболеваний, но и определённый спектр патологии (ХОБЛ, ХБП, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания), при которых доказано наличие митохондриальных

нарушений и участие ферроптоза в развитии болезни [7, 10, 22]. В рамках нашего пилотного исследования не был предусмотрен анализ времени возникновения собственно РА и сопутствующих заболеваний. Поэтому ответить на вопрос, что возникло первично, не представляется возможным. В этой же группе был выявлен высокий уровень СРБ, ИЛ-6 и ФС, что косвенно может подтверждать гипотезу о патогенетической связи особенностей обмена железа и воспаления при РА с формированием определенного фенотипа болезни.

По всей видимости, процесс можно представить следующим образом. При активном РА высокий уровень гепсидина обеспечивает связывание и последующее разрушение ферропортина (клеточного экспортера железа) на латеральной мембране эритроцитов двенадцатиперстной кишки и в макрофагах селезенки. Железо остается в «ловушке», в клетке. Возникает дисбаланс железа, активирующий нижестоящие патогенетические пути. Ферритин, уровень которого зависит от содержания железа в макрофагах и концентрации ИЛ-6, поддерживает и усиливает воспаление. В свою очередь воспаление приводит к избыточному накоплению железа в органах и тканях, не предназначенных для хранения запасов железа, и, как следствие, к окислительным повреждениям белков и клеточных структур, митохондриальной дисфункции, ведущей к гибели клеток, с дальнейшей дистрофической и/или фиброзной трансформацией тканей и необратимыми нарушениями структуры и функций таких органов, как печень, сердце, почки, поджелудочная железа и т. д.

Кроме того, такие сопутствующие заболевания, как ХОБЛ, ХБП, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет, также способствуют активации и повышению уровня гепсидина [14, 22, 23]. При сочетании РА с вышеперечисленными заболеваниями, скорее всего, возникает порочный круг, способствующий повышению воспалительной активности, утяжелению течения РА и формированию определенного фенотипа заболевания. Учитывая малочисленность нашей выборки, требуются дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения данной гипотезы.

Данных по изучению метаболизма железа в ревматологии пока не накоплено, однако исследования, проведенные при раке различной локализации, доказали, что повышенный уровень гепсидина приводит к повышению уровня клеточного железа и является важным элементом прогрессирования болезни [18, 23]. Высокая экспрессия гепсидина вызывает деградацию ферропортина, что предотвращает экспорт железа из клеток, увеличивает лабильный пул железа в опухолевых клетках, помогая им пролиферировать. Результаты, полученные при изучении наследственного гемохроматоза, а также COVID-19, продемонстрировали, что значительное повышение уровня гепсидина в сы-

воротке крови вызывает повреждение тканей, связанное с окислительным стрессом, и приводит к развитию фиброза [12, 22, 24]. Также есть данные о том, что уровень сывороточного железа на верхней границе нормы, но при отсутствии перегрузки железом является фактором риска первичного рака печени, что подтверждает роль железа в канцерогенезе [19].

Удивительно, что несмотря на высокую частоту ХОБЛ, ХБП, эндокринной патологии, при которых описана главенствующая роль оси гепсидин – ферропортин, в группе с высоким уровнем гепсидина нам не удалось выявить «рефрактерного» РА. Однако в группе с низким уровнем гепсидина (характеризующимся дефицитом железа – как истинным, так и латентным) у каждого десятого пациента была смена двух классов ГИБП/тсБПВП. Возможно, данная особенность связана с субъективной оценкой своего состояния пациентами, которые не достигали ремиссии из-за общего состояния утомляемости и/или усталости на фоне имеющегося как явного (у 61% – анемия), так и латентного дефицита железа (без развития анемии). Как показали соответствующие исследования [14, 15], дефицит железа ухудшает метаболизм скелетных мышц. Основные механизмы не полностью охарактеризованы, но предполагается участие сигнальных путей, зависящих от доступности кислорода и железа, включая путь, связанный с фактором, индуцируемым гипоксией [1, 3]. В подтверждение правильности данного суждения именно в этой группе были выявлены высокие значения уровня боли по визуальной аналоговой шкале, а также имелось поражение ЖКТ, являющееся фактором риска развития дефицита железа.

Таким образом, результаты настоящего исследования иллюстрируют необходимость дальнейшего изучения нарушений метаболизма железа при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях, в частности при РА, для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также способствующих появлению тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии.

Исследование проводилось в рамках Государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Прозрачность исследования

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. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: Pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(8):640-656. doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001
2. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420. [Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science*

and Practice. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420

3. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135
4. Лиля АМ, Галушко ЕА, Семашко АС. Патфизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):

- 519-525. [Lila AM, Galushko EA, Semashko A.S. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: Research perspectives in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):519-525 (In Russ.)]. doi:10.47360/1995-4484-2022-519-525
5. Weiss G. Anemia of chronic disorders: New diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313-320. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.004
 6. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820
 7. Murphy M, Hartley R. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:865-886. doi: 10.1038/nrd.2018.174
 8. Богатырева АИ, Герасимова ЕВ, Кириченко ТВ, Маркина ЮВ, Попкова ТВ, Шалыгина МВ, и др. Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):744-750. [Bogatyрева AI, Gerasimova EV, Kirichenko TV, Markina YuV, Popkova TV, Shalygina MV, et al. Pro-inflammatory activation of monocytes in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):744-750 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-744-750
 9. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273-285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021
 10. Chang S, Tang M, Zhang B, Xiang D, Li F. Ferroptosis in inflammatory arthritis: A promising future. *Front Immunol*. 2022;13:955069. doi: 10.3389/fimmu.2022.955069
 11. Long L, Guo H, Chen X, Liu Y, Wang R, Zheng X, et al. Advancement in understanding the role of ferroptosis in rheumatoid arthritis. *Front Physiol*. 2022;13:1036515. doi: 10.3389/fphys.2022.1036515
 12. Zhao T, Yang Q, Xi Y, Xie Z, Shen J, Li Z, et al. Ferroptosis in rheumatoid arthritis: A potential therapeutic strategy. *Front Immunol*. 2022;13:779585. doi: 10.3389/fimmu.2022.779585
 13. Xie Z, Hou H, Luo D, An R, Zhao Y, Qiu C. ROS-dependent lipid peroxidation and reliant antioxidant ferroptosis-suppressor protein 1 in rheumatoid arthritis: A covert clue for potential therapy. *Inflammation*. 2021;44(1):35-47. doi: 10.1007/s10753-020-01338-2
 14. Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Bawazeer S, Heydari M, Plygun S, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020;160:108661. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108661
 15. Cappellini MD, Scaramellini N, Motta I. Iron status in chronic inflammatory disease: Therapeutic implications. *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(2):16430. doi: 10.20452/pamw.16430
 16. Галушко ЕА, Бельский ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):98-105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1189
 17. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 18. Gao W, Wang X, Zhou Y, Wang X, Yu Y. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):196. doi: 10.1038/s41392-022-01046-3
 19. Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(7):381-396. doi: 10.1038/s41568-022-00459-0
 20. Wu J, Feng Z, Chen L, Li Y, Bian H, Geng J, et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models. *Nat Commun*. 2022;13(1):676. doi: 10.1038/s41467-021-27948-4
 21. Ling H, Li M, Yang C, Sun S, Zhang W, Zhao L, et al. Glycine increased ferroptosis via SAM-mediated GPX4 promoter methylation in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4521-4534. doi: 10.1093/rheumatology/keac069
 22. Qin Y, Qiao Y, Wang D, Tang C, Yan G. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: Mechanisms and potential applications. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111872. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111872
 23. Xia J, Si H, Yao W, Li C, Yang G, Tian Y, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application. *Exp Cell Res*. 2021;409(2):112932. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112932
 24. Gupta Y, Maciorowski D, Medernach B, Becker DP, Durvasula R, Libertin CR, et al. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: Natura nihil frustra facit. *J Cell Biochem*. 2022;123(3):601-619. doi: 10.1002/jcb.30207

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>
 Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>
 Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>