

- вители тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;(12)2:234-239. [Batiushin M. M., Gadaborsheva H. Z. Monocyte chemoattractant protein-1: a role in the development of tubulointerstitial fibrosis in nephropathies. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2017;12(2):234-239. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12067>
- Kang Y. E., Kim J. M., Joung K. H., Lee J. H., You B. R., Choi M. J., Ryu M. J., Ko Y. B., Lee M. A., Lee J., Ku B. J., Shong M., Lee K. H., Kim H. J. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016;21:11-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003>
 - Ozkok A., Atas R., Cinar S. A., Yilmaz A., Aktas E., Deniz G., Yildiz A. CD133+ cells are associated with adipocytokines and endothelial dysfunction in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0663-x>
 - Ren Y., Wan T., Zuo Z., Cui H., Peng X., Fang J., Deng J., Hu Y., Yu S., Shen L., Ma X., Wang Y., Ren Z. Resistin increases the expression of NOD2 in mouse monocytes. *Exp. Ther. Med*. 2017;13(5):2523-2528. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4288>
 - Zuniga M. C., Raghuraman G., Hitchner E., Weyand C., Robinson W., Zhou W. PKC-epsilon and TLR4 synergistically regulate resistin-mediated inflammation in human macrophages. *Atherosclerosis*. 2017;259:51-59. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.021>
 - Akagun T., Caliskan Y., Yazici H., Ozkok A., Telci A., Turkmen A., Yildiz A., Sever M. S. Elevated resistin levels are associated with inflammation in hemodialysis patients with failed renal allografts. *Int. J. Artif. Organs*. 2014;37(5):358-363. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000319>
 - Marouga A., Dalamaga M., Kastania A. N., Kroupis C., Lagiou M., Saounatsou K., Dimas K., Vlahakos D. V. Circulating resistin is a significant predictor of mortality independently from cardiovascular comorbidities in elderly, non-diabetic subjects with chronic kidney disease. *Biomarkers*. 2016;21(1):73-79. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1118536>
 - Батушин М. М., Дмитриева О. В., Терентьев В. П., Давиденко К. С. Расчётные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Терапевтический архив*. 2008;6:62-65. [Batiushin M. M., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P., Davidenko K. S. Calculation methods for predicting the risk of developing analgesic interstitial kidney damage. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic archive*. 2008;6:62-65. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Батушин Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2, зав. нефрологическим отделением; тел.: 89185018801, 88632014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Разина Александра Владимировна, врач-нефролог нефрологического отделения; тел.: 89281077346; e-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru

Кастанаян Александр Алексаносович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: 89185571857; e-mail: scan@inbox.ru

Воробьев Борис Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 88632014421; e-mail: scan@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.72-002.77:616.155.194

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13044>

ISSN – 2073-8137

АНЕМИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕПСИДИНОМ И МОЛЕКУЛАМИ АДГЕЗИИ

А. В. Ягода, В. Д. Саритхала, П. В. Корой

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

ANEMIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS: CORRELATION WITH HEPcidIN AND ADHESION MOLECULES

Yagoda A. V., Sarithala V. J., Koroy P. V.

Stavropol State Medical University, Russia

У 134 больных ревматоидным артритом изучено содержание молекул адгезии и гепсидина в крови во взаимосвязи с наличием анемии. Анемия развилась у 35,8 % пациентов: в 64,6 % случаев – анемия хронического заболевания, у 35,4 % больных – железодефицитная. В случаях анемии сывороточная концентрация гепсидина была выше, а показатели молекул адгезии не отличались от таковых у больных РА с нормальными уровнями гемоглобина в крови. Значения гепсидина негативно коррелировали с величинами гемоглобина и эритроцитов. У больных с анемией хронического заболевания в отличие от случаев железодефицитной анемии отмечались достоверно более высокие уровни гепсидина и ICAM-1 и увеличенное содержание P-селектина в крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, гепсидин, молекулы адгезии

The content of adhesion molecules and hepcidin in the blood was studied in 134 patients with rheumatoid arthritis in connection with the presence of anemia. Anemia developed in 35.8 % of patients: in 64.6 % of cases there was anemia of a chronic disease, in 35.4 % of patients – iron deficiency. In cases of anemia, the serum hepcidin concentration was higher, and

the adhesion molecule parameters did not differ from those in RA patients with normal hemoglobin levels in the blood. The values of hepcidin negatively correlated with the values of hemoglobin and erythrocytes. In patients with anemia of chronic disease, unlike cases of iron deficiency anemia, significantly higher levels of hepcidin and ICAM-1 and an increased P-selectin content in the blood were noted.

Keywords: rheumatoid arthritis, anemia, hepcidin, adhesion molecules

Для цитирования: Ягода А. В., Саритхала В. Д., Корой П. В. АНЕМИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕПСИДИНОМ И МОЛЕКУЛАМИ АДГЕЗИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):338-342. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13044>

For citation: Yagoda A. V., Sarithala V. J., Koroy P. V. ANEMIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS: CORRELATION WITH HEPICIDIN AND ADHESION MOLECULES. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):338-342. (In Russ.). DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13044>

АХЗ – анемия хронического заболевания
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор
DAS – шкала активности заболевания
ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1
PECAM-1 – молекула адгезии эндотелия и тромбоцитов-1
VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия-1

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное воспалительное заболевание с преимущественным поражением синовиальных суставов. Одним из внесуставных проявлений болезни является анемия, распространенность которой колеблется от 30 до 70 % случаев [1, 18, 20, 24]. В основе анемии при РА лежат дефицит факторов гемопозза (железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты), хронический воспалительный процесс (так называемая анемия хронического заболевания – АХЗ), аутоиммунные реакции (аутоиммунная гемолитическая анемия) или токсическое действие лекарств (апластическая анемия) [14]. Наиболее часто у больных ревматоидным артритом встречаются анемия хронического воспаления и железодефицитная анемия (ЖДА), обусловленная скрытой кровопотерей и нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте, в том числе в результате негативного влияния нестероидных противовоспалительных препаратов.

Гепсидин – циркулирующий пептидный гормон, продуцируемый преимущественно гепатоцитами, играет основную роль в патогенезе АХЗ, благодаря угнетению всасывания железа в тонком кишечнике и высвобождению его макрофагами и гепатоцитами. Связываясь с ферропортином – транспортером железа, присутствующим на эпителии кишечника и макрофагах, гепсидин индуцирует интернализацию и деградацию транспортера, в результате чего нарушается поступление железа в плазму [3, 8]. Противовоспалительные цитокины (в основном интерлейкин-6) и липополисахарид усиливают продукцию гепсидина и экспрессию его мРНК в гепатоцитах, тогда как гипоксия и кровотечение оказывают ингибиторное влияние на синтез гормона [14, 15]. В результате развивается относительный дефицит железа с переизбытком в депо и низкой доступностью для гемопозза. Кроме того, при анемии хронического заболевания наблюдается цитокин-индуцированное (преимущественно за счет фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1) угнетение эритропоэза, продукции эритропоэтина и укорочение жизни эритроцитов [8, 14].

Полагают, что гепсидин может быть адекватным биомаркером, разграничивающим железодефицитную анемию и АХЗ [23]. Однако до настоящего времени сохраняются противоречивые данные относительно его содержания в крови при ревматоидном

артрите, взаимосвязи с анемическим синдромом, а также возможности гормона выступать в качестве предиктора АХЗ, развившейся на фоне РА [1, 16, 18, 20, 22, 24].

С другой стороны, провоспалительные цитокины стимулируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, макрофагах и фибробластах, что усугубляет хронизацию воспалительной реакции в тканях сустава при РА. У больных ревматоидным артритом наблюдались увеличенные уровни в крови молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), адгезии эндотелия и тромбоцитов-1 (PECAM-1), в том числе во взаимосвязи с тромбоцитозом [2, 10, 12] и, особенно, в случаях системных проявлений заболевания [12], хотя не исключалась возможность наличия нормальных или сниженных значений циркулирующих адгезинов, включая селектины. Влияние медиаторов межклеточных взаимодействий на развитие анемии у больных РА изучено недостаточно [2, 12].

Целью работы явилось уточнение взаимосвязи гепсидина и растворимых молекул адгезии с возникновением анемического синдрома при ревматоидном артрите.

Материал и методы. В исследование включено 134 больных РА (104 женщины, 30 мужчин) в возрасте от 20 до 66 лет (средний возраст 50,08±0,97 лет). Критерии включения: возраст 18 лет и старше, прием нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов в стабильной дозе не менее 4 недель, согласие на участие в исследовании. К критериям невключения относились острые кровотечения, переливание эритроцитарной массы или прием препаратов железа в течение последних 3 месяцев; прием генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе; заболевания суставов другой этиологии; острые и хронические в периоде обострения соматические заболевания; инфекции; злокачественные новообразования; беременность и кормление грудью; отказ от участия в исследовании. Группу контроля составили 70 практически здоровых людей, сопоставимых по полу, возрасту, физическому развитию и сопутствующей патологии.

Диагноз РА устанавливали согласно критериям ACR/EULAR (2010). Среди пациентов преобладали женщины (77,6 %) старше 45 лет, имеющие позднюю стадию заболевания (81,4 %) и высокую степень активности (67,2 %). Длительность суставного синдрома составила 11,06±0,72 лет. Средние значения

шкалы DAS28 были равны $5,37 \pm 0,07$. Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) в крови выявлялись у 89,6 и 76,8 % больных соответственно, среднее содержание РФ IgM и АЦЦП в сыворотке крови достигало $173,67 \pm 21,79$ МЕ/мл и $332,53 \pm 38,88$ ед/мл. У большинства пациентов диагностированы эрозивный вариант болезни (87,3 %), III рентгенологическая стадия (70,9 %), II и III функциональные классы (49,2 и 47,8 % соответственно). У 17,2 % больных определялись системные проявления (преимущественно ревматоидные узелки), в 66,4 % случаев имелся вторичный остеопороз.

Обследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Пациенты и лица группы контроля дали информированное согласие на проведение исследования, которое было одобрено этическим комитетом университета.

Комплексное клинико-функциональное, лабораторное и инструментальное обследование включало определение сывороточного содержания гепсидина 25 методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Cusabio Biotech Co., Ltd.» (США); плазменных уровней молекул суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) и селектинов (E-, P-, L-) с помощью наборов фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Австрия).

Результаты были статистически обработаны с помощью пакета программ, адаптированных для медико-биологических исследований (IBM SPSS Statistics 24). Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней, данные с ненормальным распределением – в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1–Q3)). Использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, критерии Ньюмена – Кейлса, Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса, множественных сравнений Дана. Применяли критерии Пирсона (r), Спирмана (r_s), χ^2 с поправкой Йейтса. Достоверными считали результаты при уровне значимости различий $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анемия наблюдалась у 48 больных (35,8 %) ревматоидным артритом: в 64,6 % случаев – анемия хронического заболевания, у 35,4 % пациентов – железодефицитная анемия. Случаи гемолитической, В₁₂- или фолиеводефицитной анемий зарегистрированы не были. Средние значения гемоглобина при РА составили $121,34 \pm 1,47$ г/л, в группе пациентов с анемией они не превышали $103,15 \pm 1,36$ г/л. Показатели гемоглобина не различались в зависимости от природы анемии – $102,65 \pm 1,58$ и $104,06 \pm 2,61$ г/л соответственно.

У пациентов с высокой активностью РА по сравнению с умеренной анемия встречалась чаще ($42,2$ и $22,7$ % соответственно; $\chi^2=4,1$; $p=0,044$), а средние значения гемоглобина были ниже ($118,10 \pm 1,71$ и $127,90 \pm 2,53$ г/л; $t=3,24$; $p=0,002$). Показатели СОЭ ($r=-0,33$; $p<0,001$), С-реактивного белка ($r=-0,23$; $p=0,01$) и DAS28 ($r=-0,29$; $p<0,001$) негативно коррелировали с концентрацией гемоглобина в крови.

Содержание гепсидина в крови при РА было до-

стоверно выше, чем у здоровых (табл. 1), что совпадает с ранее полученными данными [1, 11, 21]. У 62,8 % пациентов показатели гепсидина располагались выше верхнего диапазона значений контрольной группы. Концентрация гепсидина в крови не была связана с длительностью или клинической стадией заболевания, а также с наличием или отсутствием ревматоидного фактора и АЦЦП. Обнаружена позитивная корреляция значений гормона с титром АЦЦП в крови ($r=0,25$; $p=0,03$).

Таблица 1

Содержание гепсидина в крови при ревматоидном артрите

| Группы обследованных | Гепсидин (нг/мл) |
|---|---|
| Контроль, n=12 Ревматоидный артрит, n=78 | 0,92 (0,53; 1,62) 3,88 (2,46; 16,40) |
| Развернутая стадия РА, n=12 (15,4 %) Поздняя стадия РА, n=66 (84,6 %) | 14,3 (3,82; 26,50) 3,60 (2,37; 12,10) |
| Серопозитивный РА, n=69 (88,5 %) Серонегативный РА, n=9 (11,5 %) | 3,86 (2,39; 14,70) 4,03 (2,99; 6,68) |
| АЦЦП-позитивный РА, n=58 (74,4 %) АЦЦП-негативный РА, n=20 (25,6 %) | 3,91 (2,72; 16,50) 3,85 (2,21; 11,75) |
| Средняя активность РА, n=22 (28,2 %) Высокая активность РА, n=56 (71,8 %) | 3,73 (2,41; 16,40) 3,88 (2,58; 14,80) |
| Рентген-стадия I/II, n=11 (14,1 %) Рентген-стадия III/IV, n=67 (85,9 %) | 16,5 (3,83; 18,90) 3,66 (2,37; 9,33) |
| Неэрозивный РА, n=9 (11,5 %) Эрозивный РА, n=69 (88,5 %) | 18,9 (3,33; 19,05) 3,80 (2,39; 11,40) |
| Функциональный класс I/II, n=40 (51,3 %) Функциональный класс III, n=38 (48,7 %) | 3,91 (2,35; 17,30) 3,88 (2,74; 13,00) |
| Системные проявления РА-, n=64 (82,1 %) Системные проявления РА+, n=14 (17,9 %) | 3,85 (2,71; 12,90) 3,95 (2,06; 47,00) |
| Осложнения РА-, n=26 (33,3 %) Осложнения РА+, n=52 (66,7 %) | 3,75 (2,41; 19,20) 3,93 (2,58; 12,45) |
| РА без анемии, n=30 (38,5 %) РА с анемией, n=48 (61,5 %) | 2,86 (1,74; 8,37) 4,18 (2,95; 31,25) * |

Примечание. Все показатели в сравниваемых группах достоверно отличаются от контроля; * – $p<0,05$ между группами больных.

Достоверной зависимости показателей гепсидина от активности воспалительного процесса (по данным индекса DAS28), значений СОЭ и С-реактивного белка выявлено не было. Уровни гепсидина не были сопряжены с тяжестью рентгенологических изменений суставов, хотя отмечена тенденция к более высоким значениям гормона в случаях менее выраженной картины костно-структурных изменений в суставах. Наличие высоких градаций функционального класса, системных проявлений или осложнений РА не влияло на динамику гепсидина в крови.

В группе больных с анемией сывороточное содержание гепсидина было достоверно выше, чем у пациентов с нормальными показателями гемоглобина крови (см. табл. 1). Гепсидин негативно коррелировал с концентрацией гемоглобина ($r=-0,23$; $p<0,05$) и содержанием эритроцитов ($r=-0,22$; $p=0,05$) в крови, однако у пациентов с анемией он не был взаимосвязан с ревматоидным фактором, АЦЦП, СОЭ, С-реактивным белком и значениями шкалы DAS28. В случаях анемии хронического заболевания уровни гепсидина многократно превышали значения у пациентов с ЖДА, у которых они не отличались от контрольных величин (табл. 2).

**Содержание гепсидина и адгезинов в крови
в зависимости от типа анемии
у больных ревматоидным артритом**

Таблица 2

| Исследуемые показатели, нг/мл | Группы обследованных | | |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Контроль | АХЗ | ЖДА |
| ICAM-1 | n=70 499,04±20,24 | n=31 1362,13±134,57 */** | n=17 760,41±103,90 * |
| VCAM-1 | n=70 787,5 (545; 1120) | n=31 1915,0 (785,0; 2860,0) * | n=17 1155,0 (812,5; 3328,0) * |
| PECAM-1 | n=70 55,90±3,87 | n=31 120,00±8,63 * | n=17 114,00±7,96 * |
| Е-селектин | n=70 33,71±1,24 | n=31 29,10±4,35 | n=17 30,53±4,48 |
| Р-селектин | n=70 91,83±3,14 | n=31 138,77±16,83 * | n=17 117,18±14,84 |
| L-селектин | n=70 3490,0 (2650,0; 4749,0) | n=31 3300,0 (2040,0; 4400,0) | n=17 2792,0 (1708,5; 3900,0) |
| Гепсидин | n=12 0,92 (0,53; 1,62) | n=31 19,2 (4,36; 34,4) */** | n=17 2,74 (2,04; 2,95) |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ между группами больных.

Содержание в крови всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов и Р-селектина у больных РА было достоверно увеличено, а L- и Е-селектинов – нормально. Повышенная плазменная концентрация ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и Р-селектина не различалась в зависимости от наличия или отсутствия анемического синдрома. Однако у больных с АХЗ, в отличие от анемии железодефицитной, наблюдались сравнительно более высокие значения ICAM-1 в крови и увеличенные уровни Р-селектина (см. табл. 2).

Таким образом, по нашим данным, анемия как системное проявление ревматоидного артрита отмечалась у трети больных, преимущественно в виде анемии хронического заболевания (64,6 %), что совпадает с результатами других исследований. Так, частота анемии при РА колебалась от 37,7 % [24] до 64–70 % наблюдаемых [1, 18–20]. Чаше она встречалась в виде анемии хронического заболевания: от половины [18] до 77 % случаев [15]. Вместе с тем S. van Santen и соавт. [24] наблюдали ЖДА, ЖДА/АХЗ и АХЗ у 25; 22,5 и 20 % больных РА соответственно. Существует точка зрения о превалировании при ревматоидном артрите анемии железодефицитного характера (60 %) [1].

Установлена отрицательная взаимосвязь показателей гемоглобина с маркерами активности ревматоидного артрита. Предполагается, что высокая активность процесса, серопозитивность по ревматоидному фактору, прием глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов являются предикторами АХЗ. Так, у больных РА с анемией показатели С-реактивного белка, СОЭ и DAS28 были выше, чем у пациентов без анемии [1, 18, 19, 24]. Отмечена обратная корреляция гемоглобина с уровнями С-реактивного белка [9, 19, 20], СОЭ [17, 19], шкалами активности РА, в том числе с DAS28 [15, 17, 20], хотя в ряде случаев такие корреляции отсутствовали [5], а значения СОЭ, С-реактивного белка и DAS28 не различались в зависимости от типа анемии (АХЗ или ЖДА) [1, 18].

По нашим данным, содержание гепсидина в крови при РА было увеличено, а у больных с анемией, в том числе с АХЗ, оно определялось более высоким, чем у пациентов с нормальными показателями гемоглобина крови или чем у больных с ЖДА, что в целом соответствует ранее полученным данным о более высоких (повышенных) уровнях гепсидина и прогеп-

сидина у больных РА с анемией по сравнению со здоровыми [1, 5, 16, 18, 20] или в сопоставлении с пациентами без анемии [1, 16, 18, 20]. В случаях АХЗ сывороточные количества гепсидина были выше, чем у пациентов с железодефицитной анемией [1, 24] или чем у больных с нормальными показателями гемоглобина крови [5, 13]. Сывороточные уровни гепсидина с точкой отсечения 2,4 нмоль/л характеризовались высокой диагностической ценностью в уточнении природы анемии [24].

Вместе с тем в ряде работ постулируется тезис о нормальных [22] или даже сниженных [15] значениях гепсидина у больных РА и об отсутствии различий в сывороточном содержании гормона в зависимости от наличия или отсутствия анемии [5, 24] и ее типа (АХЗ, ЖДА) [15, 22]. Более того, у больных ревматоидным артритом с положительным тестом на скрытую кровопотерю из ЖКТ показатели гепсидина были выше, а железа ниже, чем у пациентов с отсутствием кровотечений [18].

У обследованных нами больных гепсидин негативно коррелировал с эритроцитарными показателями, как это было показано ранее на примере взаимосвязи гепсидина и гемоглобина [1, 5, 16, 18], а также ферритина [22] и железа [18, 22], хотя данные на этот счет в целом противоречивы [1, 4, 5, 11, 15, 24].

В связи с возможностью участия гепсидина в процессах воспаления, иммунитета, антимикробной защиты остается открытым вопрос его влияния на воспаление у больных РА [3, 8, 22]. По нашим данным, взаимосвязь гормона с маркерами воспаления или иммунологической перестройки у больных РА отсутствовала. Не была выявлена корреляция гепсидина с С-реактивным белком, индексом DAS28, содержанием ФНО- α в крови при ревматоидном артрите и в работе S. Kolahi и соавт. [11], хотя имеются данные о позитивной взаимосвязи медиатора со значениями шкалы DAS28 у больных с АХЗ [13], а также с показателями СОЭ и С-реактивного белка [1, 5, 16, 18].

Показатели молекул адгезии, по нашим данным, не различались у больных РА с наличием или отсутствием анемии, хотя при анемии хронического заболевания в сравнении с ЖДА встречались более высокие уровни ICAM-1 и Р-селектина в крови. Сопряженность ICAM-1, VCAM-1, селектинов с гемоглобином и гематокритом при ревматоидном или ювенильном артрите не обнаруживалась и ранее [2, 6], за исключением случаев железодефицитной анемии [25]. Полагаем, что в основе выявленной взаимосвязи адгезинов с АХЗ может лежать гиперпродукция при РА интерлейкина-6, вызывающая, с одной стороны, усиленный синтез гепсидина, а с другой, стимулирующая экспрессию молекул адгезии. Подтверждением этого может служить ассоциация молекул адгезии и тромбоцитоза при РА [2, 12] – другого гематологического феномена, опосредованного влиянием интерлейкина-6 [7].

Таким образом, у трети пациентов с ревматоидным артритом развивается анемия, которая ухудшает течение заболевания и может препятствовать рациональной фармакотерапии. Гепсидин и некоторые молекулы адгезии взаимосвязаны с появлением АХЗ при ревматоидном артрите и могут быть полезным инструментом в исключении железодефицитного характера анемии.

Выводы

1. У $1/3$ больных ревматоидным артритом формируется анемия преимущественно по типу анемии хронического заболевания.

2. У пациентов с анемией на фоне ревматоидного артрита показатели гепсидина увеличены и негативно коррелируют с гемоглобином и эритроцитами, а содержание молекул адгезии не отличается от таковых в случаях отсутствия гематологических отклонений.

3. Анемия хронического заболевания при ревматоидном артрите в отличие от железодефицитной анемии характеризуется более высокими значениями гепсидина и ICAM-1, а также повышенными уровнями Р-селектина в крови.

Литература/References

- Abdel-Khalek M. A., El-Barbary A. M., Essa S. A., Ghobashi A. S. Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011;38(10):2153-2159. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110339>
- Ateş A., Kinikli G., Turgay M., Duman M. Serum-soluble selectin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Scand. J. Immunol.* 2004;59(3):315-320. <https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01389.x>
- Cangemi G., Pistorio A., Miano M., Gattorno M., Acquila M., Bicochchi M. P., Gastaldi R., Riccardi F., Gatti C., Fioredda F., Calvillo M., Melioli G., Martini A., Dufour C. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *Eur. J. Haematol.* 2013;90:323-330. <https://doi.org/10.1111/ejh.12081>
- Cheng P. P., Jiao X. Y., Wang X. H., Lin J. H., Cai Y. M. Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. *Clin. Exp. Med.* 2011;11(1):33-42. <https://doi.org/10.1007/s10238-010-0102-9>
- Demirag M. D., Haznedaroglu S., Sancak B., Konca C., Gulbahar O., Ozturk M. A., Goker B. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Inter Med.* 2009;48:421-426. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1578>
- Dessein P. H., Joffe B. I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7(3):R634-643. <https://doi.org/10.1186/ar1717>
- Dkhil A. S., Hussain F., Muttar A. A. Association between interleukin-6 (IL-6) and thrombocytosis in rheumatoid arthritis patients. *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* 2016;9(4):307-312.
- Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2013;20(3):208-214. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32835f5a47>
- Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M. B., Calvo A., Gomez-Reino J. J., Siri D. A., Tomsic M., Alecock E., Woodworth T., Genovese M. C. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(1):88-96. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105197>
- Klimek E., Skalska A., Kwaśny-Krochin B., Surdacki A., Sulicka J., Korkosz M., Fedak D., Kierzkowska I., Wizner B., Grodzicki T. K. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:681635. <https://doi.org/10.1155/2014/681635>
- Kolahi S., Ghorbanihaghjo A., Gharehgheshlaghi Jangi G. Evaluation of serum hepcidin levels and its relation to inflammatory acute-phase proteins and disease progress in patients with rheumatoid arthritis. *ZUMS J.* 2011;19:25-36.
- Koroy P. V., Sarithala V. D., Yagoda A. V. Soluble molecules of immunoglobulins superfamily in rheumatoid arthritis. *Medical News of North Caucasus.* 2017;12(3):256-260. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12092>
- Manolov V., Paskaleva-Peycheva V., Velizarova M., Atanasova B., Hadjidekova S., Vasilev V., Tzatchev K., Marinov B., Bogov I., Genchev G., Emilova R. Correlation between DAS28 and serum hepcidin levels in patients with anemia and rheumatoid arthritis. *IJSR.* 2015;4(1):859-861.
- Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):131-137. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.017>
- Matar M. M., Elgendy H. I., Sabry R. M., Elhameed S. A. The role of hepcidin in anemia of chronic disease associated with rheumatoid arthritis. *Med. J. Cairo Univ.* 2010;78(2):57-62.
- Osman K. S., Aly L. H., El-Hamid W. M. A., Tawfik M. R. Role of hepcidin in the pathogenesis of anemia not caused by iron deficiency. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014;5:193. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000193>
- Padjen I., Öhler L., Studenic P., Woodworth T., Smolen J., Aletaha D. Clinical meaning and implications of serum hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Semin.Arthritis Rheum.* 2017;47(2):193-198. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.001>
- Sabau A., Valeanu M., Bolosiu H. D., Craciun A. M. Evaluation of serum hepcidin variation in patients with rheumatoid arthritis according to anemia profile and its correlation with disease activity. *Romanian Rev. Lab. Med.* 2013;21(1):17-27. <https://doi.org/10.2478/rrlm-2013-0014>
- Smyrnova G. The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 2014;54(4):257-259. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.023>
- Song S.-N. J., Iwahashi M., Tomosugi N., Uno K., Yamana J., Yamana S., Isobe T., Ito H., Kawabata H., Yoshizaki K. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15(5):R141. <https://doi.org/10.1186/ar4323>
- Suzuki S., Nakano S., Ando S., Matsudaira R., Kanai Y., Yamanaka K., Takasaki Y. Hepcidin-25 gives an indication of the therapeutic effectiveness of tocilizumab in rheumatoid arthritis – relationship between disease activity of rheumatoid arthritis and anemia. *Rev. Bras. Reumatol.* 2017;57(6):637-640. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.07.004>
- Teke H. U., Cansu D. U., Yildiz P., Temiz G., Bal C. Clinical significance of serum IL-6, TNF- α , Hepcidin, and EPO levels in anaemia of chronic disease and iron deficiency anaemia: The laboratory indicators for anaemia. *Biomedical Research.* 2017;28(6):2704-2710.
- Thomas C., Kobold U., Balan S., Roeddiger R., Thomas L. Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients. *Int. J. Lab. Hematol.* 2011;33(2):187-193. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2010.01265.x>
- Van Santen S., van Dongen-Lases E. C., de Veegt F., Laarakkers C. M. M., van Riel P. L. C. M., van Ede A. E., Swinkels D. W. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3672-3680. <https://doi.org/10.1002/art.30623>
- Kebapcilar L., Erdur E., Bozkaya G., Sari I., Alacacioglu A., Kebapcilar A. G., Sop G. The effect of iron treatment on adhesion molecules in patients with iron deficiency anemia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010;137(3):317-323. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8585-5>

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, зав. кафедрой госпитальной терапии; тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Саритхала Виджайа Джавахар, аспирант; тел.: 89887422198; e-mail: jay_sv2006@yahoo.com

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru