

УДК 616.72-002.772-078.083.3

DOI:10.14427/jipai.2024.1.21

## Клиническое значение сывороточных уровней ферритина, интерлейкинов 6 и 17A при ревматоидном артрите

М.В. Волкова<sup>1</sup>, Е.В. Кундер<sup>2</sup>, И.И. Генералов<sup>3</sup>, Н.В. Железняк<sup>3</sup>, С.А. Сенькович<sup>3</sup><sup>1</sup> Институт повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск<sup>2</sup> ООО «Династия Мед», Минск<sup>3</sup> Витебский государственный медицинский университет, Витебск

### Clinical significance of serum levels of ferritin, interleukins 6 and 17A in rheumatoid arthritis

M.V. Volkava<sup>1</sup>, A.V. Kundzer<sup>2</sup>, I.I. Generalov<sup>3</sup>, N.V. Zheleznyak<sup>3</sup>, S.A. Senkovich<sup>3</sup><sup>1</sup> Institute of Advanced Training and Retraining of Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk<sup>2</sup> LLC «Dinastia Med», Minsk, Belarus<sup>3</sup> Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется значительным клиническим полиморфизмом. Для оптимизации лечения РА требуется разработка персонализированного подхода на основании определения значения различных биомаркеров в клиническом течении РА. Целью данной работы стало определение уровней провоспалительных цитокинов и ферритина при РА и установление их влияния на клиническое течение РА. **Методы.** Объектом исследования стали 62 пациента с РА и 33 здоровых добровольца. Проведено определение сывороточных уровней интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 17А (ИЛ-17А), ферритина. Проведено изучение взаимосвязей исследуемых показателей с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами.

**Результаты.** В исследовании установлено повышение уровней цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17А, а также ферритина при РА по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем все пациенты были разделены на три группы в зависимости от установленного в исследовании уровня ферритина. Было проанализировано наличие различий по основным клиническим и иммунологическим показателям между группами. Между исследуемыми группами установлены различия по уровню С-реактивного белка, он был самым низким в группе низкого ферритина по сравнению с двумя другими группами ( $p < 0,05$ ). Уровни ИЛ-17А и ИЛ-6 не различались между группами ( $p > 0,05$ ). **Выводы.** Сывороточный ферритин является перспективным и доступным биомаркером при РА и может использоваться для персонализированной оценки состояния пациента с РА, дифференциальной диагностики анемии, оценки риска развития синдрома активации макрофагов. Патогенетические пути регуляции ферритина при РА требуют дальнейшего изучения.

#### Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by significant clinical polymorphism. To optimize the treatment of RA, it is necessary to develop a personalized approach based on the determination of the value of various biomarkers in the clinical course of RA. The aim of this work was to determine the levels of proinflammatory cytokines and ferritin in RA and to establish their effect on the clinical course of RA.

**Methods.** The object of the study was 62 patients with RA and 33 healthy volunteers. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), interleukin 17A (IL-17A), and ferritin were determined. The study of the interrelationships of the studied indicators with clinical and laboratory-instrumental parameters was carried out.

**Results.** The study found an increase in the levels of cytokines IL-6 and IL-17A, as well as ferritin in RA compared with the control group ( $p < 0.05$ ). Subsequently, all patients were divided into three groups depending on the level of ferritin established in the study.

The presence of differences in the main clinical and immunological parameters between the groups was analyzed. Differences in CRP levels were found between the study groups, it was the lowest in the low ferritin group compared to the other two groups ( $p < 0.05$ ). The levels of IL-17A and IL-6 did not differ between the groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Serum ferritin is a promising and affordable biomarker in RA and can be used for personalized assessment of the condition of a patient with RA, differential diagnosis of anemia, and risk assessment of macrophage activation syndrome. The pathogenetic pathways of ferritin regulation in RA require further study.

## Ключевые слова

Ревматоидный артрит, цитокины, интерлейкин 6, интерлейкин 17А, ферритин.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией синовиальных суставов и приводит к тяжёлой нетрудоспособности и преждевременной смертности [1]. В последнее время РА рассматривается как гетерогенное состояние с разнообразными клиническими фенотипами и множеством иммунологических вариантов [2]. Молекулярно-биологические основы клинического полиморфизма РА и некоторые из возможных многочисленных иммунопатогенетических вариантов РА были рассмотрены нами ранее [3,4]. Сывороточные уровни основных провоспалительных цитокинов представляются логичными кандидатами на роль значимых маркеров иммунологических вариантов заболевания [5]. Интерлейкин 6 (ИЛ-6) является ключевым триггером воспаления и суставной деструкции при РА [6]. ИЛ-6 синтезируется различными клетками иммунной системы и обладает плеiotропным действием: индуцирует дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, влияет на многочисленные типы клеток с различными биологическими активностями, под влиянием ИЛ-6 эндотелиальные клетки высвобождают хемокины, которые привлекают ещё больше иммунных клеток, а гепатоциты синтезируют и секретируют белки острой фазы воспаления [6]. Известно также, что ИЛ-6 играет важную роль в дифференцировке Th клеток и в регуляции баланса между Th17-клетками, продуцирующими ИЛ-17, и регуляторными Т-клетками (Treg) [7]. ИЛ-17 сверхэкспрессируется при РА и связан с воспалением и деструкцией суставов. ИЛ-17 продуцируется в основном Th17-клетками, а также CD8+ Т-клетками, натуральными киллерами, нейтрофилами [8]. ИЛ-17 повышает продукцию матриксных металлопротеаз 1 и 3 типа, а также провоспалительных цитокинов  $\alpha$  фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [6], вызывает деструкцию кости и неоваскуляризацию [9].

На роль потенциального биомаркера гетерогенности может также претендовать сывороточный уровень ферритина.

Ферритин является железосвязывающим протеином, который удерживает железо в до-

## Keywords

Rheumatoid arthritis, cytokines, interleukin 6, interleukin 17A, ferritin.

ступной для клеточных процессов форме и в то же время защищает нуклеиновые кислоты, белки и липиды от его потенциальной токсичности. Ферритин является высокоэффективным накопителем железа; одна молекула может содержать в своём ядре до 4500 атомов железа. Ферритин играет важную роль при различных состояниях, включая воспалительные, нейродегенеративные и злокачественные заболевания [10].

К настоящему времени известно о двух типах ферритина – цитозольном и митохондриальном. Цитозольный ферритин играет важную роль в хранении внутриклеточного железа, в то же время митохондриальный ферритин имеет другие функции и регулируется иными способами [11].

Цитозольный ферритин – это глобулярный белок с полостью в центре. Каждая оболочка апоферритина (ферритина, не содержащего железа) состоит из 24 белковых субъединиц двух видов: Н-субъединицы и L-субъединицы. Соотношение Н- и L-субъединиц в ферритине варьирует в зависимости от ткани и физиологического статуса клетки, богатый L-субъединицами ферритин обнаруживается в таких тканях, как печень и селезёнка, богатый Н-субъединицами – в сердце и молочных железах [11].

Сывороточный ферритин – это простой биохимический показатель, который отражает обмен железа. При хроническом воспалении и избытке железа уровень ферритина повышается, при дефиците железа – снижается. При анемии хронического заболевания определяются нормальные или повышенные уровни сывороточного ферритина. Синтез богатого Н-субъединицами ферритина усиливается через активацию нуклеарного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) воспалительными факторами, например, ФНО $\alpha$ , и он функционирует как биомаркер воспаления [11].

Повышение уровня ферритина и гиперферритинемия могут развиваться по различным причинам, таким как воспаление, инфекция или злокачественное новообразование. Описан гиперферритинемический синдром – синдром, который объединяет четыре клинических состояния: синдром активации макрофагов, синдром Стилла у взрослых, катастрофический антифосфолипидный синдром и септический шок, сопровождающиеся крайне высокими уровнями сывороточного ферритина и имеющие общие

клинические и патогенетические признаки [12]. Предполагается, что ферритин при данных патологических процессах является не только вторичным продуктом воспаления, но и участвует в патогенетических механизмах.

**Целью** работы стало определение уровней провоспалительных цитокинов и ферритина при РА и установление взаимосвязей изучаемых показателей с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами заболевания.

### Материалы и методы

По дизайну данное исследование является поперечным наблюдательным, предварительно одобрено локальным этическим комитетом учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница г. Минска» и выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации.

Объектом исследования стали 62 пациента в возрасте старше 18 лет с установленным в соответствии с классификационными критериями [1] диагнозом «ревматоидный артрит». В исследование не были включены пациенты, которые имели сопутствующие заболевания (беременность, острые или обострение хронических инфекций, другие аутоиммунные заболевания, новообразования, алкогольная и/или наркотическая зависимость и др.), подвергались трансплантации органа или получали лечение (глюкокортикоиды (ГКС) внутривенно или внутрисуставно в течение последнего года и/или более 10 мг/сутки по преднизолону внутрь), что могло повлиять на уровень исследуемых показателей.

Все пациенты осматривались однократно во время амбулаторного визита или в период госпитализации. Проводилось комплексное медицинское обследование пациентов, которое включало анализ жалоб, анамнеза настоящего заболевания, анамнеза жизни, объективного статуса. Выраженность болей в суставах определялась в миллиметрах с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), также использовался показатель общей оценки состояния здоровья пациентом в миллиметрах по ВАШ. Для определения активности РА пациентом использовался показатель «общая оценка активности болезни пациентом» в миллиметрах по ВАШ. Также производилась общая оценка активности болезни врачом в миллиметрах по ВАШ. При объективном исследовании оценивалась болезненность и припухлость 28 суставов. Для подсчёта активности заболевания рассчитывались индексы активности Disease Activity Score 28 for Rheumatoid Arthritis with C-reactive protein

(DAS28-CRP) [13], Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI) [14].

У всех пациентов с РА анализировались результаты выполненных в течение предшествующих 12 месяцев до осмотра рентгенограмм (рентгенограммы кистей и стоп в прямой проекции). Рентгенологическая стадия РА устанавливалась в соответствии с классификацией Штейнброекера [15]. Все данные пациента вносили в ранее разработанную нами карту-форму [16].

Клинические и лабораторно-инструментальные параметры пациентов с РА представлены в таблице 1.

В качестве контрольной группы была сформирована выборка из 33 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Ревматоидный фактор (РФ) определяли методом кинетической нефелометрии с использованием автоматического анализатора (Beckman Coulter, США). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) измеряли с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) (Euroimmun, Германия). Уровни ферритина оценивали с использованием тест-систем для ИФА (ХОП «ИБОХ», Беларусь). Уровни ИЛ-6 и ИЛ-17А оценивали с использованием тест-систем для ИФА (Вектор-Бест, Россия и Invitrogen, Германия соответственно).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) и Medcalc 12.5.0.0 (США). Применяли стандартные методы: U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, хи-квадрат Пирсона для категориальных переменных, метода ранговой корреляции Спирмена для корреляционного анализа. Значимость различий устанавливалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При определении уровней цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17А, а также ферритина установлено, что эти параметры значимо выше у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$  (табл. 2).

Путём корреляционного анализа установлено, что уровень ИЛ-6 положительно коррелировал с уровнем С-реактивного белка (СРБ) ( $r = 0,264$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-17А демонстрировал значимую ассоциацию с системными проявлениями ( $r = 0,260$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем РФ ( $r = 0,409$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень ферритина был взаимосвязан с уровнем СРБ ( $r = 0,353$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем РФ ( $r = 0,313$ ,  $p < 0,05$ ).

В дальнейшем все пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от установлен-

**Таблица 1. Характеристика пациентов с ревматоидным артритом**

Показатель	Все пациенты
Пол, n (%) женщин	57 (91,94)
Возраст, годы	53,00; 95%ДИ: 43,60–56,35
Длительность заболевания, месяцы	48,00; 95%ДИ: 36,00–98,61
Рентгенологическая стадия РА, n (%)	
I	8 (12,90)
II	26 (41,94)
III	23 (37,10)
IV	5 (8,06)
Системные проявления, n (%)	18 (29,03)
Disease Activity Score-28	4,55; 95%ДИ: 4,21–5,14
Simplified Disease Activity Index	23,65; 95%ДИ: 19,62–28,46
Clinical Disease Activity Index	23,95; 95%ДИ: 17,42–28,60
Число болезненных суставов	7,00; 95%ДИ: 6,00–10,00
Число припухших суставов	5,50; 95%ДИ: 3,22–8,00
С-реактивный белок	12,25; 95%ДИ: 6,39–19,73
Скорость оседания эритроцитов	25; 95%ДИ: 19,00–35,00
РФ-позитивные, n (%)	38 (61,30)
АЦЦП-позитивные, n (%)	46 (74,20)
Терапия метотрексатом, n (%)	49 (79,03)
Доза метотрексата, мг/нед	13,75; 95%ДИ: 12,50–15,00
Пероральный приём ГК в дозе 4-8 мг/сутки, n (%)	30 (48,39)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

**Таблица 2. Уровни провоспалительных цитокинов и ферритина у обследованных лиц**

Параметр	Пациенты с РА	Контрольная группа	Значимость различий
ИЛ-6, пк/мл	4,98; 95%ДИ:2,59-12,33	0,11; 95%ДИ: 0,00–0,70	p<0,05
ИЛ-17А, пк/мл	0,00; 95%ДИ:0,00-3,77	0,00; 95%ДИ: 0,00–0,00	p<0,05
Ферритин, нг/мл	150,75; 95%ДИ:76,50-207,56	41,16; 95%ДИ: 17,38–160,65	p<0,05

ного в исследовании уровня ферритина: группа низкого уровня ферритина (<45 нг/мл), группа нормального уровня ферритина (45-120 нг/мл), группа высокого уровня ферритина (>120 нг/мл) согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации [17]. Было проанализировано наличие различий по основным клиническим и иммунологическим показателям между подгруппами. Результаты представлены в таблицах 3 и 4.

Возраст в группе низкого ферритина был значимо ниже, чем в группе высокого (p<0,05). Возраст дебюта и стаж болезни в исследуемых группах не различался (p>0,05).

Число припухших суставов и болезненных суставов (ЧПС28 и ЧБС28), активность РА, согласно индексам SDAI, CDAI и DAS28, и частота встречаемости системных проявлений не различались в группах с разным уровнем ферритина (p>0,05).

Частота встречаемости РФ и АЦЦП не различались. Уровень РФ был значимо выше в группе высокого ферритина по сравнению с группой низкого (p<0,05), между группами нормального и высокого ферритина уровень РФ не различался (p>0,05).

Между исследуемыми группами установлены различия по уровню СРБ, он был самым низким в группе низкого ферритина по сравнению с двумя другими группами (p<0,05). Уровни ИЛ-17А и ИЛ-6 не различались между группами (p>0,05).

При корреляционном анализе в исследуемых группах установлены некоторые взаимосвязи. В группе низкого ферритина уровень ИЛ-6 коррелировал со значением индексов CDAI (r=0,648, p<0,05), SDAI (r=0,659, p<0,05) и DAS28 (r=0,653, p<0,05), уровнем СРБ (r=0,763, p<0,05) и ИЛ-17А (r=0,552, p<0,05). Уровень РФ демонстрировал корреляцию с уровнем ферритина (r=0,773, p<0,05). Уровень скорости оседания эритроцитов

**Таблица 3. Клинико-иммунологические показатели ревматоидного артрита в зависимости от уровня ферритина**

Показатель	Группа 1, n=16	Группа 2, n=14	Группа 3, n=32
	Ферритин <45 нг/мл	Ферритин 45-120 нг/мл	Ферритин >120 нг/мл
Мужчины, n (%)	0 (0%)	0 (0)	5 (15,60)
Женщины, n (%)	16 (100%)	14 (100%)	27 (84,40)
Возраст, лет	45,00;	46,00;	58,50;
	95%ДИ: 33,00–55,00	95%ДИ: 33,43–58,11	95%ДИ: 42,96–66,43
Возраст дебюта ревматоидного артрита, лет	38,33;	41,00;	47,00;
	95%ДИ: 27,10–51,24	95%ДИ: 27,01–49,26	95%ДИ: 34,12–57,93
Длительность заболевания, мес.	120,00;	37,50;	54,00;
	95%ДИ: 34,94–213,79	95%ДИ: 10,00–189,82	95%ДИ: 24,79–89,72
Системные проявления, n (%)	7 (43,75)	2 (14,28)	9 (28,12)
Disease Activity Score 28 for Rheumatoid Arthritis with C-reactive protein	4,97;	4,44;	4,29;
	95%ДИ: 2,38–6,21	95%ДИ: 2,46–5,92	95%ДИ: 3,93–5,05
Simplified Disease Activity Index	26,85;	24,10;	20,61;
	95%ДИ: 5,599–45,59	95%ДИ: 4,16–34,38	95%ДИ: 12,97–28,47
Clinical Disease Activity Index	27,00;	25,00;	18,65;
	95%ДИ: 8,40–39,59	95%ДИ: 6,98–37,17	95%ДИ: 14,13–32,66
Рентгенстадия I, n (%)	0	4 (28,6)	4 (12,50)
Рентгенстадия II, n (%)	8 (50,00)	6 (42,9)	12 (37,50)
Рентгенстадия III, n (%)	8 (50,00)	3 (21,4)	12 (37,50)
Рентгенстадия IV, n (%)	0	1 (7,1)	4 (12,50)
РФ-позитивные, n (%)	8 (50,00)	6 (42,9)	24 (75,00)
АЦЦП-позитивные, n (%)	13 (81,20)	10 (71,4)	23 (71,90)
Ревматоидный фактор, ед/мл	16,00;	3,8;	50,55;
	95%ДИ: 1,70–7,86	95%ДИ: 0,00–82,33	95%ДИ: 17,73–109,72
Метотрексат, n (%)	12 (75,00)	11 (78,6)	26 (81,25)
Доза метотрексата, мг/нед.	15,00;	15,00;	13,75;
	95%ДИ: 8,03–15,00	95%ДИ: 10,00–15,00	95%ДИ: 12,50–15,00
Низкие дозы ГКС, n (%)	9 (56,25)	7 (50,00)	14 (43,75)
Число болезненных суставов	7,50;	7,00;	7,5;
	95%ДИ: 0,95–10,00	95%ДИ: 2,00–14,00	95%ДИ: 5,00–11,61
Число припухших суставов	6,00;	6,5;	4,50;
	95%ДИ: 0,00–0,14	95%ДИ: 0,00–10,36	95%ДИ: 2,39–8,00

Примечание: АЦЦП – Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГКС – глюкокортикоиды.

**Таблица 4. Уровни провоспалительных цитокинов и острофазовых показателей при ревматоидном артрите в зависимости от уровня ферритина**

Показатель	Группа 1, n=16	Группа 2, n=14	Группа 3, n=32
	ферритин <45 нг/мл	ферритин 45-120 нг/мл	ферритин >120 нг/мл
ИЛ-17А, пк/мл	0,00; 0,000–1,922	0,00; 0,000–15,440	0,43; 0,000–9,806
ИЛ-6, пк/мл	2,60; 0,000–10,129	2,79; 0,113–43,020	13,15; 2,673–45,085
С-реактивный белок, мг/мл	6,8;	4,5;	15,10;
	95%ДИ: 2,53–20,26	95%ДИ: 1,00–20,71	95%ДИ: 11,28–38,55
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	24,50;	25,00;	26,00;
	95%ДИ: 12,95–34,29	95%ДИ: 10,33–63,12	95%ДИ: 17,00–41,49

(СОЭ) был позитивно взаимосвязан с ЧБС28 ( $r=0,564$ ,  $p<0,05$ ).

В группе нормального ферритина уровень ИЛ-6 был взаимосвязан с уровнем СРБ ( $r=0,667$ ,  $p<0,05$ ), уровень ИЛ-17А коррелировал с ЧБС28 ( $r=0,669$ ,  $p<0,05$ ), уровень СОЭ с ЧПС28 ( $r=0,681$ ,  $p<0,05$ ).

В группе высокого ферритина уровень ИЛ-6 коррелировал со значением индекса CDAI ( $r=0,554$ ,  $p<0,05$ ) и ЧБС ( $r=0,466$ ,  $p=0,012$ ).

Ферритин является многофункциональным протеином, который участвует в различных биологических процессах. Диагностическое и клиничко-патогенетическое значение ферритина полностью не исследовано. Установлены высокие концентрации ферритина в синовиальной жидкости и синовиальных клетках пациентов с РА, а также описаны значимые корреляции между уровнем ферритина в сыворотке крови и активностью заболевания по шкале DAS28 у пациентов с РА [18], при РА обнаружены антитела к ферритину [19]. Поэтому определение сывороточного уровня этого белка имеет несколько точек приложения в клинической практике.

Определение ферритина используется для дифференциальной диагностики анемии при РА [20]. Низкий уровень ферритина указывает на сопутствующий дефицит железа. В нашем исследовании мы не оценивали другие показатели обмена железа, но установили, что возраст пациенток в группе низкого ферритина был значимо ниже, чем в группе высокого. Одной из причин низкого уровня ферритина у женщин более молодого возраста может являться наличие сопутствующего железодефицита.

Важное значение для клинической практики имеет выявление пациентов с высокими и сверхвысокими уровнями ферритина в контексте выявления гиперферритинемического синдрома при РА, оценка риска развития синдрома активации макрофагов. Эти аспекты остаются пока неисследованными.

В этом исследовании мы не выявили различий по уровню активности заболевания между группами пациентов с различными уровнями ферритина. Среди исследованных лабораторных маркеров воспаления установлены более высокие уровни СРБ в группе пациентов с высоким уровнем ферритина, что может свидетельствовать о синхронном повышении данных показателей как биомаркеров воспаления. Эти данные согласуются с предыдущими исследованиями, в которых описаны взаимосвязи ферритина с РФ и СРБ [21]. В то же время отсутствие взаимосвязи между уровнем ферритина и выраженностью суставного синдрома, а также комбинированными

индексами оценки активности заболевания, затрудняет его использование как лабораторного биомаркера клинической активности РА.

Отсутствие различий по наличию АЦЦП и РФ между группами пациентов может указывать на отсутствие явной патогенетической связи между этими показателями, а с другой стороны позволяет рассматривать ферритин в качестве независимого от серопозитивности по АЦЦП и РФ РА универсального биомаркера. В то же время установлены более высокие уровни РФ в группе высокого ферритина, что требует дальнейшего анализа на предмет исследования патогенетической связи между этими показателями.

Нами не выявлено различий по уровням ИЛ-6 и ИЛ-17 в зависимости от уровня ферритина, что может говорить о нелинейных механизмах регуляции данных параметров. Известным свойством ИЛ-6 является его стимулирующее влияние на синтез в печени белков острой фазы воспаления (СРБ, гепсидина, сывороточного амилоида), следствием чего является развитие амилоидоза и анемии хронического воспаления [22]. В нашем исследовании мы также установили взаимосвязи между уровнями ИЛ-6 и СРБ, суставным синдромом и показателями активности РА [22]. На наш взгляд целесообразно продолжить исследования по изучению патогенетических взаимосвязей между ферритином и иммунологическими маркерами воспаления.

Новым направлением в изучении обмена железа при РА стало открытие ферроптоза – вида регулируемой клеточной смерти, опосредованной железозависимым перекисным окислением липидов. В настоящее время ведётся активный поиск биомаркеров, связанных с ферроптозом при РА [24]. Несомненный интерес представляет исследование роли ферритина в этом контексте.

Таким образом, в данной работе мы исследовали влияние уровня ферритина на клиническое течение РА и иммунологические показатели заболевания. Для этого пациенты с РА были стратифицированы в зависимости от уровня сывороточного ферритина, сформированные группы были сопоставлены по клиническим и лабораторно-инструментальным признакам РА. В результате сопоставления установлены различия по уровням СРБ, РФ и возрасту пациентов. Взаимосвязь ферритина и СРБ позволяет рассматривать определение ферритина как дополнительный лабораторный биомаркер при РА.

Одним из ограничений исследования является то, что в него были включены пациенты, которые получают базисную иммуносупрессивную терапию, а также низкие дозы ГКС, что может отра-

жаться на уровнях как цитокинов, так и ферритина. Для определения влияния лекарственных средств на уровень изучаемых показателей целесообразно оценивать их в рамках проспективных исследований с включением пациентов с разными стадиями заболевания. Комплексная оценка показателей обмена железа и клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов с РА может значительно углубить понимание патогенетической

и диагностической роли ферритина при этом заболевании. Определение уровня сывороточного ферритина может использоваться для персонализированной оценки состояния пациента с РА, дифференциальной диагностики анемии, оценки риска развития «цитокинового шторма» в рамках синдрома активации макрофагов. Патогенетические пути регуляции ферритина при РА требуют дальнейшего изучения.

## Литература

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi:10.1002/art.27584
2. Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):114. doi:10.1186/ar4593
3. Кундер Е.В., Волкова М.В. Полиморфизм ревматоидного артрита как основа персонализированной терапии заболевания. *Лечебное дело*. 2017; №1(53):56-64. EDN YFOMYP.
4. Волкова М.В. Клинико-иммунологические фенотипы ревматоидного артрита. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* 2019; 1(65):36-42. EDN FCXEXL.
5. Волкова М.В., Кундер Е.В., Генералов И.И., и др. Клиническое значение ферментативной активности сыворотки крови, провоспалительных цитокинов и ферритина при ревматоидном артрите. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2019; Т18, №5 :77-83. doi:10.22263/2312-4156.2019.5.77
6. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):15-24. doi:10.1093/rheumatology/kep329
7. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010 Jul;40(7):1830-5. doi:10.1002/eji.201040391
8. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007 Jun;7(6):429-42. doi:10.1038/nri2094
9. Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R29. doi:10.1186/ar2936
10. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104. doi:10.1016/j.blre.2008.08.001
11. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022 Jan;126:102778. doi:10.1016/j.jaut.2021.102778
12. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013 Aug 22;11:185. doi:10.1186/1741-7015-11-185
13. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8. doi:10.1002/art.1780380107
14. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
15. Pincus T, Larsen A, Brooks RH, et al. Comparison of 3 quantitative measures of hand radiographs in patients with rheumatoid arthritis: Steinbrocker stage, Kaye modified Sharp score, and Larsen score. *J Rheumatol.* 1997 Nov;24(11):2106-12.
16. Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Пристром А.М., и др. Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита: инструкция по применению № 093-1116 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016; разработчик БелМАПО; Минск: БелМАПО, 2016, 16 с.
17. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):1085-1094. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.046
18. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Aug;1109:385-400. doi:10.1196/annals.1398.044
19. Mewar D, Moore DJ, Young-Min S, et al. Antiferritin antibodies discovered by phage display expression cloning are associated with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3868-72. doi:10.1002/art.21483
20. Przybyszewska J, Żekanowska E, Kędziora-Kornatowska K, et al. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(3):105-11. doi:10.20452/pamw.1623
21. Seyhan S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, et al. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2014 Sep;1(3):92-95. doi:10.5152/eurjrheumatol.2014.032
22. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 Nov;2(11):619-26. doi:10.1038/ncprheum0338
23. He X, Zhang J, Gong M, et al. Identification of potential ferroptosis-associated biomarkers in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2023 Jul 10;14:1197275. doi:10.3389/fimmu.2023.1197275

## Сведения об авторах

Волкова Маргарита Васильевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и ревматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: margovolkova@gmail.com.

Кундер Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ООО «Династия Мед».

Генералов Игорь Иванович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической микробиологии Витебского государственного медицинского университета.

Железняк Наталья Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической микробиологии Витебского государственного медицинского университета.

Сенькович Сергей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической микробиологии Витебского государственного медицинского университета.

Поступила 5.12.2023.