

## Нарушения обмена железа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Н.В. Строгая, Ж.А. Ибрагимова, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

## Disorders of iron metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis

N.V. Strogaya, Zh.A. Ibragimova, L.V. Kartun, E.V. Chodosovskaja

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

### Аннотация

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание. Одним из внесуставных проявлений ЮИА является нарушение метаболизма железа.

*Цель исследования:* изучить особенности обмена железа у пациентов с ЮИА.

*Материал и методы.* Обследовано 65 пациентов с ЮИА в возрасте 11 (6; 14) лет. Проведено исследование показателей обмена железа (сывороточное железо, ферритин, трансферрин, ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки и эритропоэтин).

*Результаты.* Среди пациентов с ЮИА выявлено снижение содержания сывороточного железа в 53,8% случаев, у 4,6% пациентов отмечалось повышение содержания эритропоэтина. Наличие заболевания оказывало негативное влияние на содержание железа (H=14,9) и сопровождалось увеличением содержания ферритина (H=6,9) и эритропоэтина (H=24,3).

*Заключение.* При ЮИА отсутствуют нарушения транспорта железа и способности сыворотки связывать свободное железо, в то же время ЮИА способствует увеличению интенсивности эритропоэза.

### Ключевые слова

Ювенильный идиопатический артрит, железо, железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания.

### Summary

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic autoimmune inflammatory disease. One of the extra-articular manifestations of JIA is a violation of iron metabolism.

*The aim of the study:* to study the features of iron metabolism in patients with JIA.

*Material and methods.* We examined 65 patients with JIA at the age of 11 (6; 14) years. Indicators of iron metabolism (serum iron, ferritin, transferrin, unsaturated iron-binding capacity of serum and erythropoietin) were analyzed.

*Results.* Among patients with JIA, a decrease in the content of serum iron was found in 53.8% cases, in 4.6% patients there was an increase in the content of erythropoietin. The presence of the disease had a negative effect on iron content (H= 14.9) and was accompanied by an increase in the content of ferritin (H= 6.9) and erythropoietin (H= 24.3).

*Conclusion.* In JIA, there are no abnormalities of iron transport and the ability of serum to bind free iron, while JIA contributes to the intensity of erythropoiesis increase.

### Keywords

Juvenile idiopathic arthritis, iron, iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases.

### Введение

Особенностью анемического синдрома при системных заболеваниях соединительной ткани, в том числе при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), является развитие дефицита железа на фоне хронически протекающего

воспалительного процесса. Сидеропения сопровождается длительной гиперпродукцией цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, TNF $\alpha$ ), а также более глубоким нарушением обмена железа: увеличением синтеза растворимых рецепторов трансферрина, усилением синтеза эритропоэтина и

повышением чувствительности клетокпредшественников эритропоэза к нему [1].

Железо представляет собой переходный металл, который может принимать и отдавать электроны для участия в окислительно-восстановительных реакциях, необходимых для функционирования организма. В организме человека железо не только входит в состав гемоглобина, но и включено в состав дыхательных комплексов и многих ферментов [2]. С другой стороны, железо в присутствии кислорода и перекиси водорода может образовывать свободные гидроксильные радикалы, в дальнейшем приводящие к гибели клеток путём повреждения белков, липидов и ДНК. Метаболизм железа в организме обеспечивается белками, которые участвуют в хранении и транспорте железа (трансферрин, ферритин), эритропоэтином (ЭПО), а также клетками печени (гепатоцитами) и макрофагами. Трансферрин – белок, синтезируемый в печени, он служит для транспортировки железа в ткани. Железо, связанное с трансферрином, является основной формой, присутствующей в кровотоке в нормальных условиях. Ферритин представляет собой белок с тяжёлыми (H) и лёгкими (L) цепями, которые окружают железное ядро, что позволяет хранить железо в инертной форме. Количество ферритина находится в прямой зависимости от количества железа. Эритропоэтин (ЭПО) – гормон, который синтезируется в почках и отвечает за продукцию эритроцитов. При снижении интенсивности эритропоэза либо при кровопотере или гемолизе количество транспортируемого кислорода к органам и тканям уменьшается. В ответ на это почками вырабатывается ЭПО, который в дальнейшем стимулирует эритропоэз [2, 3].

**Цель исследования** состояла в изучении особенностей обмена железа у пациентов с хроническим воспалительным процессом на фоне ювенильного идиопатического артрита.

#### Материал и методы

Было обследовано 65 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Средний возраст пациентов составил 11 (6; 14) лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в период с февраля 2022 г. по февраль 2023 г. в УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска. Длительность заболевания составила 5 (1; 8) лет. Группа сравнения представлена 15 практически здоровыми детьми.

Определены концентрации основных показателей обмена железа: сывороточное железо,

ферритин, трансферрин, эритропоэтин, общая и ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки крови (НЖСС). Исследования выполнены на иммуноферментном анализаторе «Multiskan» (Финляндия) с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия) и «Арвитмедикл» (Беларусь) на базе лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части БГМУ.

Статистическую оценку выполняли с помощью программы Statistica 13.0. Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей. Для сравнения двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки нескольких независимых групп использовался H-критерий Краскелла-Уоллиса. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

По результатам исследования общего анализа крови, с учётом критериев ВОЗ (2011), анемия была выявлена у 33,8% пациентов. По данным биохимического исследования крови (табл. 1), в группе пациентов с ЮИА выявлено снижение содержания сывороточного железа в 53,8% (n=35) случаев, в то же время у 4,6% (n=3) пациентов отмечалось повышение содержания эритропоэтина. В группе сравнения данных изменений выявлено не было. Также в исследуемой группе отмечено значимое повышение содержания ферритина ( $p=0,04$ ). Показатели ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки и трансферрина достоверных статистических различий не имели.

Таким образом, снижение содержания железа и отсутствие изменений таких показателей, как НЖСС и трансферрин, указывают на то, что в патогенезе анемии при ЮИА имеется перераспределение запасов железа и повышение интенсивности эритропоэза, что вызвано стимуляцией синтеза эритропоэтина в ответ на воспалительную реакцию. В то же время отсутствие изменений в содержании НЖСС и трансферрина подтверждают, что алиментарные причины анемии не являются ведущими в развитии анемического синдрома при ЮИА.

При анализе показателей феррокинетики у пациентов группы сравнения и у пациентов с суставной и системной формами заболевания (табл. 2) установлен ряд существенных изменений. Так, наличие системной формы заболевания сопровождалось значительным снижением же-

Таблица 1. Характеристика показателей обмена железа у пациентов с ЮИА и группы сравнения, Ме (25; 75)

| Показатели   | Группа сравнения<br>1 (n=15) | Пациенты с ЮИА<br>2 (n=65) | Достоверность<br>различий (U; p) |
|--|------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Железо феррозин, мкмоль/л  | 12,72<br>(10,21; 14,74)      | 8,0<br>(6,5; 10,16)        | 177,0; <0,001*                   |
| Ферритин, мкг/л  | 18,25<br>(7,76; 28,74)       | 54,9<br>(36,47; 89,2)      | 4,0; 0,04*                       |
| Ненасыщенная железосвязывающая<br>способность сыворотки крови,<br>мкмоль/л | 17,9<br>(15,2; 21,8)         | 16,4<br>(14,3; 17,5)       | 340,5; 0,07                      |
| Общая железосвязывающая<br>способность сыворотки крови,<br>мкмоль/л        | 29,51<br>(24,88; 36,41)      | 24,44<br>(22,64; 27,76)    | 218,0; <0,001*                   |
| Трансферрин, мг/дл   | 252,95<br>(229,2; 318,1)     | 249,0<br>(232,7; 309,8)    | 415,0; 0,6                       |
| Эритропоэтин, мМЕ/мл   | 4,8 (3,7; 6,3)               | 9,0 (6,7; 12,5)            | 135,5; <0,001*                   |

Примечание: \* – статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Сравнение биохимических показателей у пациентов с системной и суставной формами ЮИА и группы сравнения, Ме (25; 75)

| Показатели   | Группа<br>сравнения<br>1 (n=15) | Форма идиопатического<br>артрита |                         | Влияние<br>показателя<br>(H; p) | Достоверность<br>различий (U; p) |                   |                 |
|--|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|
|  |                                 | Системная<br>2 (n=13)            | Суставная<br>3 (n=52)   |                                 | $U_{1-2}; P$                     | $U_{1-3}; P$      | $U_{2-3}; P$    |
| Железо феррозин,<br>мкмоль/л   | 12,72<br>(10,21; 14,74)         | 6,79<br>(6,17; 9,2)              | 8,84<br>(6,58; 10,26)   | 14,96;<br><0,001*               | 44,0;<br>0,01*                   | 133,0;<br><0,001* | 287,5;<br>0,41  |
| Ферритин,<br>мкг/л   | 18,25<br>(7,76; 28,74)          | 108,5<br>(37,1; 326,0)           | 54,1<br>(36,1; 82,1)    | 6,96;<br>0,03*                  | 3,0;<br>0,047*                   | 4,0;<br>0,04*     | 65,0;<br>0,11   |
| Ненасыщенная<br>железосвязывающая<br>способность<br>сыворотки крови,<br>мкмоль/л | 17,9<br>(15,2; 21,8)            | 16,9<br>(15,4; 17,5)             | 16,25<br>(14,25; 17,7)  | 3,35;<br>0,19                   | 70,0;<br>0,2                     | 270,5;<br>0,07    | 321,5;<br>0,79  |
| Общая<br>железосвязывающая<br>способность<br>сыворотки крови,<br>мкмоль/л        | 29,51<br>(24,88; 36,41)         | 24,68<br>(20,84; 26,21)          | 24,2<br>(22,67; 28,03)  | 11,41;<br>0,003*                | 36,0;<br>0,005*                  | 182,0;<br>0,002*  | 300,0;<br>0,54  |
| Трансферрин,<br>мг/дл  | 252,95<br>(229,2; 318,1)        | 244,4<br>(238,3; 249,9)          | 251,2<br>(232,6; 327,5) | 0,83;<br>0,66                   | 72,0;<br>0,4                     | 343,0;<br>0,75    | 293,5;<br>0,47  |
| Эритропоэтин,<br>мМЕ/мл  | 4,8<br>(3,7; 6,3)               | 14,0<br>(8,8; 18,2)              | 8,2<br>(6,05; 11,45)    | 24,33;<br><0,001*               | 3,0;<br><0,001*                  | 132,5;<br><0,001* | 186,5;<br>0,01* |

Примечание: \* – статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ .

леза (H=14,9); ростом концентрации ферритина (H=6,9) и эритропоэтина (H=24,3).

При суставной форме заболевания у 50% пациентов (n=26) было выявлено снижение железа. У пациентов с системной формой заболевания низкая концентрация железа регистрировалась

в 69,2% случаев (n=9) ( $p < 0,05$ ). Изменений со стороны содержания транспортных форм железа (трансферрин) нами не было выявлено (H=0,66). Таким образом, наличие системного варианта заболевания отличается более выраженными лабораторными проявлениями сидеропении,

не затрагивающими изменения концентрации транспортных форм железа.

Несмотря на достоверное увеличение концентрации эритропоэтина в целом у детей с ЮИА ( $p < 0,001$ ), установлены достоверные отличия, обусловленные клинической формой и длительностью заболевания. Так, среди пациентов, имеющих суставную форму заболевания, отмечено достоверное повышение эритропоэтина ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой практически здоровых детей. Для системной формы заболевания были характерны более высокие значения эритропоэтина по сравнению с суставной формой ( $p = 0,01$ ) и более выраженное снижение сывороточного железа в отличие от группы сравнения ( $p = 0,01$ ). Следует отметить, что снижение содержания эритропоэтина имело место среди 21,2% ( $n = 11$ ) пациентов с суставной формой, имевших среднюю продолжительность заболевания 8 и более лет. Таким образом, длительное хроническое воспаление у детей с суставной формой ЮИА сопровождается угнетением эритропоэза.

### Заключение

Выявленные изменения значений показателей феррокинетики, такие как снижение сывороточного железа, повышение ферритина и эритропоэтина, были обусловлены наличием проявлений перераспределительного дефицита железа в сыворотке крови на фоне воспалительного процесса, что проявлялось в повышении концентрации эритропоэтина и ферритина и снижении сывороточного железа у пациентов с ЮИА.

При ЮИА отсутствуют нарушения транспорта железа и способности сыворотки связывать свободное железо, что можно расценивать как проявления вторичной анемии преимущественно вследствие воспаления.

Системная форма заболевания, в отличие от суставной, характеризуется более выраженным повышением интенсивности эритропоэза, что обусловлено повышением продукции эритропоэтина. Длительное наличие суставной формы заболевания сопровождается угнетением процессов эритропоэза, что необходимо учитывать для профилактики сидеропенического синдрома.

### Литература

1. Northrop-Clewes C.A., Thurnham D.I. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *J Blood Med.* 2013 Mar 20;4:11-22. DOI: 10.2147/JBM.S29212
2. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2 Auflage / ed. by C. Niemeyer, A. Eggert. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2018, 564 p.

3. Mahajan G., Sharma S., Chandra J. et al. Hcpidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood research.* 2017; 52(3): 212-217. DOI: 10.5045/br.2017.52.3.212

### Сведения об авторах

Строгая Наталия Владимировна – аспирант 1-й кафедры детских болезней, Минск, Белорусский государственный медицинский университет, пр. Дзержинского, д. 83. Ибрагимова Жанна Аркадьевна – к.б.н., зав. лабораторией биохимических методов исследования научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета, пр. Дзержинского, д. 83/5.

Картун Людмила Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета, пр. Дзержинского, д. 83/5.

Ходосовская Елена Вячеславовна – старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета, пр. Дзержинского, д. 83/5.

Поступила 11.05.2023.