

В.С. Прохорик, Т.Р. Гриппа

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА D, АКТИВНОСТИ
ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ГИПЕРГЕПСИДИНЕМИИ В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У
ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

***Научные руководители: ст. преп. Чепелева Е.Н., д-р мед. наук, проф., чл.-кор.
НАН Беларуси Висмонт Ф.И.***

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.S. Prokhorik, T.R. Grippa

**THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVEL, INTERLEUKIN-6
ACTIVITY AND HYPERHEPCIDINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF
ANEMIA IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

***Tutors: senior lecturer E.N. Chepeleva, doctor of science, corresponding member of the
National Academy of Sciences, professor F.I. Vismont***

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) часто осложняется анемией хронического заболевания (АХЗ), в патогенезе которой ключевую роль играют гипергепсидинемия и дефицит витамина D. В ретроспективное исследование включено 180 пациентов с ЮИА в возрасте 1–17 лет. Установлено, что АХЗ выявлена у 47,2% детей, латентный дефицит железа – у 11,7%. Дефицит или недостаточность витамина D зарегистрированы у 33,3% пациентов, наиболее низкие его значения – при системном варианте ЮИА. Уровень гепсидина у всех детей был многократно повышен. Выявлены отрицательные корреляции между витамином D и IL-6 ($r=-0,34$), а также между витамином D и гепсидином ($r=-0,39$). Результаты обосновывают необходимость мониторинга витамина D и феррокинетики у детей с ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, витамин D, гепсидин, интерлейкин-6, анемия хронического заболевания, дети.

Resume. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is often complicated by anemia of chronic disease (ACD), the pathogenesis of which involves hyperhepcidinemia and vitamin D deficiency. A retrospective study included 180 JIA patients aged 1–17 years. ACD was detected in 47.2% of children, latent iron deficiency – in 11.7%. Vitamin D deficiency or insufficiency was registered in 33.3% of patients, with the lowest levels in systemic JIA. Hcpidin levels were markedly elevated in all children. Negative correlations were found between vitamin D and IL-6 ($r=-0.34$) and between vitamin D and hepcidin ($r=-0.39$). The results justify the need for monitoring vitamin D and iron kinetics in children with JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, vitamin D, hepcidin, interleukin-6, anemia of chronic disease, children.

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из наиболее распространенных и тяжелых ревматических заболеваний у детей (распространенность до 0,6%), характеризующееся хроническим течением, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни [1, 2]. Анемия хронического заболевания (АХЗ) встречается у 30–70% детей с ЮИА и отягощает его течение. В основе АХЗ лежат подавление эритропоэза и перераспределение железа с секвестрацией в клетках ретикулоэндотелиальной системы [3, 4].

Центральную роль играет гепсидин, синтез которого стимулируется провоспалительными цитокинами, прежде всего IL-6 [5, 6]. Витамин D обладает иммуномодулирующим действием и способен подавлять транскрипцию гена гепсидина [7, 8]. Однако комплексных исследований взаимосвязи витамина D, IL-6, гепсидина и нарушений обмена железа у детей с различными вариантами ЮИА недостаточно, что определяет актуальность работы.

Цель: оценить значимость уровня витамина D и гепсидина в нарушениях феррокинетики при ювенильном идиопатическом артрите у детей.

Задачи:

1. Охарактеризовать клинико-лабораторный профиль пациентов с различными вариантами ЮИА.
2. Определить частоту и структуру анемического синдрома у детей с ЮИА.
3. Оценить уровень витамина D и его взаимосвязь с показателями воспаления (IL-6) и феррокинетики (гепсидин, ферритин, сывороточное железо).
4. Проанализировать корреляционные связи между уровнем витамина D, IL-6, гепсидином и гемоглобином.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 180 пациентов с верифицированным диагнозом ювенильного идиопатического артрита, находившихся на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска в период с 2022 по 2026 год.

Критерии включения: возраст от 1 до 17 лет включительно, подтвержденный диагноз ЮИА в соответствии с международными классификационными критериями, наличие полного набора лабораторных данных.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания на момент обследования, хронические заболевания крови (гемоглобинопатии, наследственные гемолитические анемии), тяжелая патология печени или почек, прием препаратов железа или витамина D в течение последних 3 месяцев.

Всем пациентам выполнены следующие лабораторные исследования:

- общий анализ крови (гемоглобин – HGB, эритроциты – RBC, средний объем эритроцита – MCV) на автоматическом гематологическом анализаторе;
- показатели феррокинетики: сывороточное железо (колориметрический метод), ферритин (иммунотурбидиметрический метод), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС);
- уровень гепсидина – твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA);
- маркеры воспаления: СОЭ, СРБ (иммунотурбидиметрия), интерлейкин-6 (ELISA);
- уровень витамина D (25(OH)D) – хемилюминесцентный иммуноанализ.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета Statistica 13.0 (StatSoft, США). Количественные данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение независимых групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязей использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Олигоартикулярный вариант ЮИА выявлен у 107 детей (59,2%), полиартикулярный – у 42 (23,3%), системный – у 31 (17,5%) [1]. Девочки составили 66,7%, мальчики – 33,3%. Преобладание девочек наиболее выражено при олигоартикулярном варианте (78,5%), тогда как при системном соотношение почти равное (девочки – 54,8%, мальчики – 45,2%) [2] (рисунок 1).

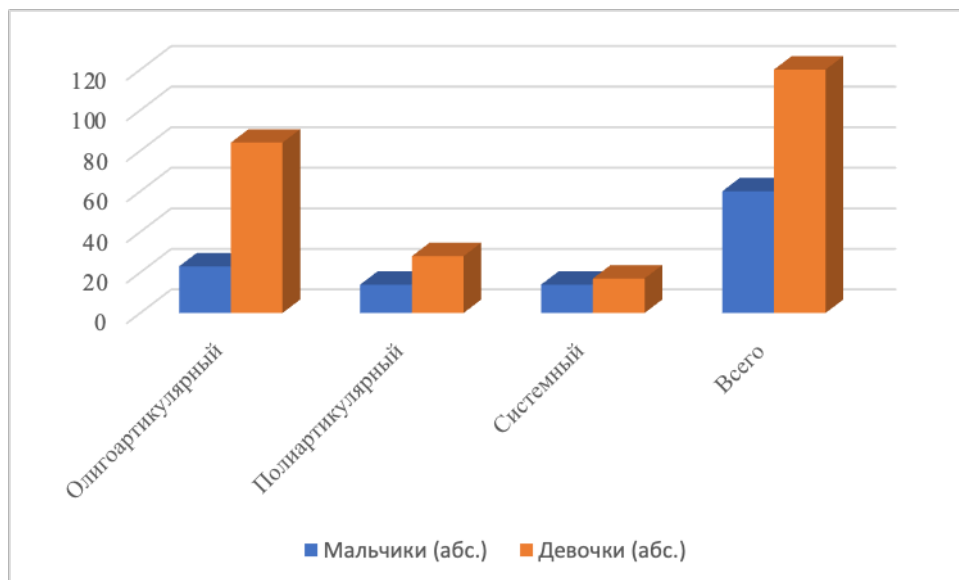


Рис. 1 – Распределение пациентов с ЮИА по полу и вариантам заболевания

Анемия хронического заболевания выявлена у 85 пациентов (47,2%), в 96,25% случаев – легкой степени. Латентный дефицит железа – у 21 ребенка (11,7%). При системной форме анемия встречалась в 71,0% случаев, при полиартикулярной – в 42,9%, при олигоартикулярной – в 42,1%. Риск анемии при системной форме в 1,4 раза выше, чем при суставных (OR=2,70, $p<0,05$) (рисунок 2).

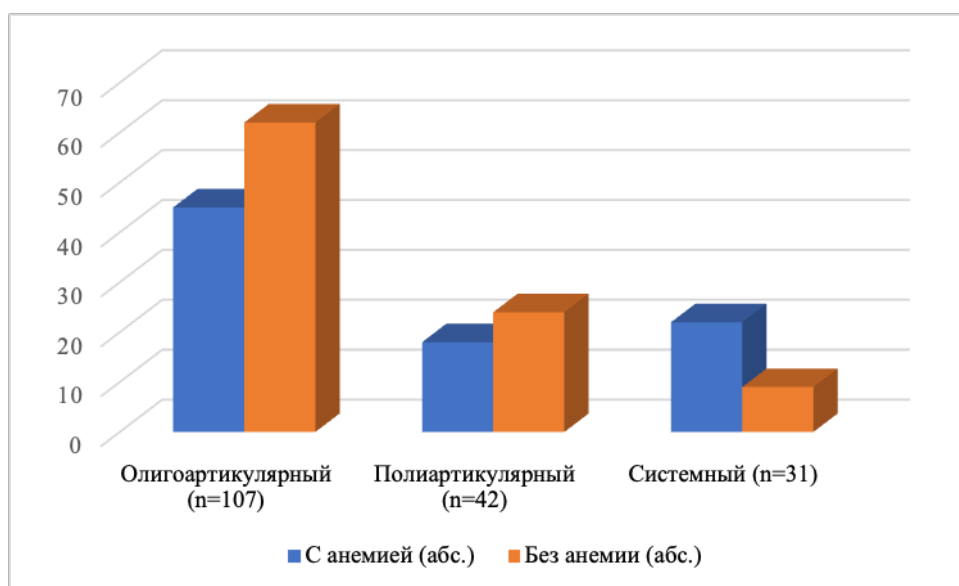
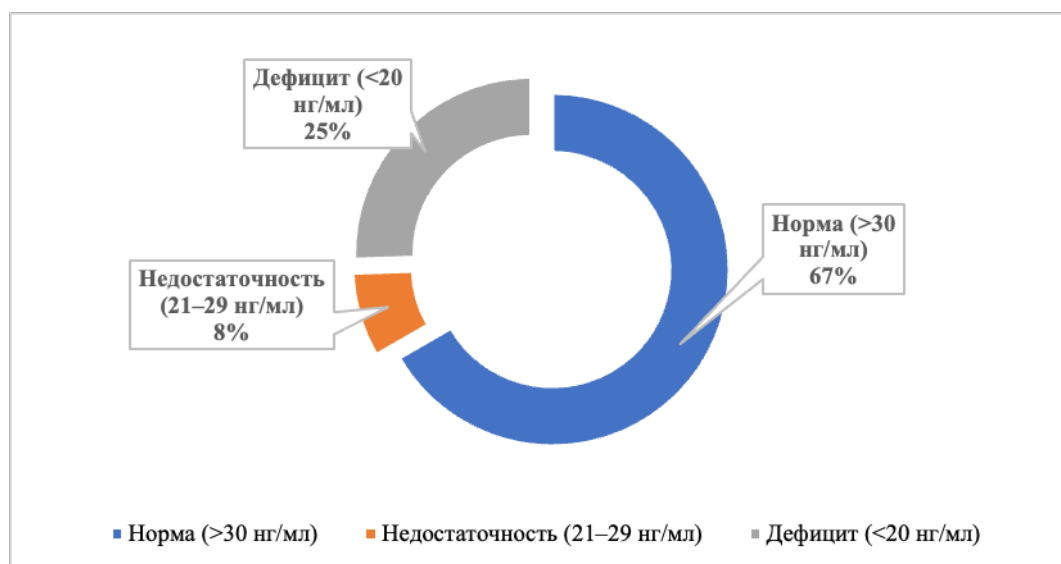


Рис. 2 – Частота выявления анемии при различных вариантах ЮИА

У всех пациентов выявлен характерный для АХЗ паттерн: сывороточное железо – $11,4 \pm 6,8$ мкмоль/л (нижняя граница нормы), ферритин повышен

($91,2 \pm 118,5$ мкг/л), ОЖСС снижена ($30,8 \pm 15,6$ мкмоль/л). Маркеры воспаления повышены: СОЭ – $16,8 \pm 14,5$ мм/ч, СРБ – $8,9 \pm 22,8$ мг/л, IL-6 – $28,6 \pm 66,5$ пг/мл.

Нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл) выявлен у 66,7% детей. Дефицит (<20 нг/мл) – у 25,5%, недостаточность (21–29 нг/мл) – у 7,8%. Суммарно снижение витамина D отмечено у 33,3% пациентов. Наиболее низкие концентрации – при системном варианте ($16,6 \pm 5,7$ нг/мл), что ниже, чем при олигоартикулярном ($17,5 \pm 7,8$ нг/мл) и полиартикулярном ($19,2 \pm 10,1$ нг/мл) ($p < 0,05$) (диаграмма 1):



Диагр. 1 – Распределение пациентов с ЮИА в зависимости от уровня витамина D

У всех обследованных детей концентрация гепсидина была многократно повышена по сравнению с референсными значениями (в норме у детей 500–1500 нг/мл). Средние значения составили: при олигоартикулярном варианте – 4850 ± 3790 нг/мл, при полиартикулярном – 4790 ± 3820 нг/мл, при системном – 4370 ± 3580 нг/мл. Обращает внимание, что наиболее высокие уровни гепсидина зарегистрированы при олигоартикулярном варианте, что может объясняться меньшим истощением компенсаторных механизмов или особенностями терапии.

При оценке взаимосвязей между изученными показателями установлены следующие статистически значимые корреляции:

- отрицательная корреляция умеренной силы между уровнем витамина D и концентрацией IL-6 ($r = -0,34$, $p < 0,05$);
- отрицательная корреляция умеренной силы между уровнем витамина D и концентрацией гепсидина ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Прямой корреляции между уровнем IL-6 и гемоглобином не выявлено ($r = -0,136$, $p = 0,421$). Отсутствие прямой связи между IL-6 и гемоглобином свидетельствует о том, что влияние воспаления на эритропоэз опосредовано другими факторами – в первую очередь гепсидином.

Полученные результаты подтверждают современные представления о патогенезе АХЗ при ЮИА. Хроническое воспаление → гиперпродукция IL-6 → стимуляция синтеза гепсидина → блокада ферропортина → задержка железа в депо → снижение доступности железа для эритропоэза → анемия. Дефицит витамина D, во-первых, способствует усилению воспаления (ослабление его

иммуносупрессивного действия), а во-вторых, напрямую повышает транскрипцию гена гепсидина за счет снятия ингибирующего влияния на промоторную область гена НАМР [7, 8].

Выводы:

1. У детей с ювенильным идиопатическим артритом наиболее часто встречается олигоартикулярный вариант (59,2%), заболевание значительно чаще диагностируется у девочек (66,7%). Системный вариант составляет 17,5% и характеризуется наиболее тяжелым течением.

2. Анемия хронического заболевания выявлена у 47,2% пациентов, латентный дефицит железа – у 11,7%. Системная форма ЮИА ассоциирована с риском развития анемии в 1,4 раза выше по сравнению с суставными формами (OR=2,70, $p<0,05$).

3. Дефицит или недостаточность витамина D зарегистрированы у 33,3% детей с ЮИА, причем самые низкие концентрации витамина D отмечены при системном варианте ($16,6\pm 5,7$ нг/мл), что указывает на связь дефицита витамина D с тяжестью заболевания.

4. У всех пациентов с ЮИА выявлено многократное повышение уровня гепсидина (4368–4850 нг/мл), что обусловлено гиперпродукцией IL-6 и является ключевым механизмом нарушения феррокинетики.

5. Установлены статистически значимые отрицательные корреляции между уровнем витамина D и IL-6 ($r=-0,34$), а также между витамином D и гепсидином ($r=-0,39$). Эти данные подтверждают двойную роль дефицита витамина D в развитии анемии: усиление воспаления и прямое повышение синтеза гепсидина. Полученные результаты обосновывают необходимость рутинного мониторинга уровня витамина D и показателей феррокинетики у детей с ЮИА для своевременной коррекции и профилактики анемического синдрома.

Литература

1. Соболева, Е. М. Ювенильный ревматоидный артрит: современные достижения и перспективы лечения и реабилитации / Е. М. Соболева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2022. – № 4. – С. 60–66.
2. Long, A. M. Juvenile Idiopathic Arthritis / A. M. Long, B. Marston // *Pediatr Rev.* – 2023. – Vol. 44, № 10. – P. 565–578.
3. Сукало, А. В. Эритроцитарные индексы крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Известия НАН Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 199–207.
4. Northrop-Clewes, C. A. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness / C. A. Northrop-Clewes, D. I. Thurnham // *J Blood Med.* – 2013. – Vol. 4. – P. 11–22.
5. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth [et al.] // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 113, № 9. – P. 1271–1276.
6. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli / A. E. Armitage [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 15. – P. 4129–4139.
7. Finch, S. L. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis / S. L. Finch, A. M. Rosenberg, H. Vatanparast // *Pediatric Rheumatology.* – 2018. – Vol. 18. – Article ID 34. – P. 1–17.
8. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D / J. Bacchetta [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 564–572.