

Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом

Е.А. Галушко, Д.А. Бельский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Rheumatology» RAMS, Moscow

Контакты: Елена Андреевна Галушко
egalushko@mail.ru

Contact: Elena Andreyevna Galushko
egalushko@mail.ru

Поступила 06.09.12



Е.А. Галушко – ведущий научный сотрудник отдела медико-социальных исследований, д.м.н.



Д.А. Бельский – младший научный сотрудник

Вопросы, которые рассматриваются в лекции:

1. Особенности анемии у больных ревматоидным артритом (РА).
2. Патогенез анемии хронического заболевания (АХЗ).
3. Роль гепсидина в развитии анемии у больных РА.
4. Подходы к дифференциальной диагностике анемии при РА.
5. Современные аспекты лечения анемии у больных РА.

Анемия – состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и(или) снижением содержания гемоглобина (Hb) в единице объема крови [1], т. е. либо абсолютным уменьшением эритроцитарной массы, либо ее функциональной недостаточностью из-за сниженного содержания Hb в каждом отдельном эритроците. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), критериями анемии являются значения Hb у женщин ниже 120 г/л, у мужчин ниже 130 г/л [2]. В зависимости от уровня Hb выделяют три степени анемии: легкую (101–119 г/л), умеренную (81–100 г/л) и тяжелую (80 г/л и менее).

Анемия – одно из наиболее частых гематологических нарушений у больных РА [3–6]: частота ее, по разным данным, колеблется от 30 до 70% [7–10], а на первом году заболевания анемия выявляется в 25% случаев [11, 12]. По данным Института ревматологии, анемия у больных РА, находившихся на стационарном лечении, диагностировалась в 50% случаев [13].

Частота анемии у больных РА колеблется в зависимости от пола и от возраста. По данным эпидемиологического исследова-

ния, проведенного на большой когорте больных РА (n=2120), частота анемии составила 51% (34% у мужчин и 58% у женщин) [5]. Среди больных РА с анемией у 20% мужчин и 33% женщин была выявлена легкая степень снижения Hb, у остальных – умеренная (11 и 18% соответственно) и тяжелая степень анемии. Наиболее высокая частота анемии была зарегистрирована среди больных молодого (до 30 лет) и пожилого (старше 65 лет) возраста.

Анемия не только ухудшает течение основного процесса и существенно осложняет проведение лечения, но и вызывает субъективное ощущение слабости, снижает качество жизни (КЖ) пациентов [14, 15], способствует снижению работоспособности [16–18]. Так, данные трех крупных клинических исследований с участием 2495 больных РА показали, что пациенты с анемией, у которых на фоне проведенного лечения было зарегистрировано повышение Hb более чем на 1 г/л, отмечали достоверное улучшение значений индекса оценки состояния здоровья HAQ по сравнению с теми, у кого уровень Hb не менялся. Также было доказано, что анемия приводила к выраженному снижению работоспособности (как

у мужчин, так и у женщин) и уровень Hb коррелировал с показателями КЖ больных РА [18]. Длительно существующая хроническая анемия приводит к гипоксии тканей, нарушает психический статус, вызывает нарушения в сердечно-сосудистой системе с формированием «анемического сердца», а в запущенных случаях приводит к более выраженным изменениям, в частности, к сердечной недостаточности, существенно ухудшающей прогноз у этих больных [19–21]. В исследовании ANCHOR [22] среди пациентов ($n=59\,772$) с сердечно-сосудистой недостаточностью (возраст $71,8 \pm 11,4$ года) анемия была диагностирована в 42% случаев. При динамическом наблюдении в течение 6 лет было показано, что у больных анемия была связана с увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,64 раза, инсульта — в 1,81 раза и смерти от любых причин — в 1,88 раза. Анемия сопряжена с усилением сердечного выброса, увеличением частоты сердечных сокращений, что приводит к развитию гипертрофии левого желудочка сердца [23, 24]. Кроме того, гипоксия тканей, которая неизбежно сопровождает анемию, способствует активации митогенных и фиброгенных эффектов, факторов ангиогенеза и апоптоза.

Ряд симптомов анемии, такие как депрессия и нарушение сна, тахикардия и головокружение при резком вставании, снижение способности к умственному труду, расстройства памяти и настроения, маскируются основными жалобами, предъявляемыми больными в процессе лечения, и выявляются при специальном опросе пациента [25, 26].

Среди клинических проявлений анемии следует более подробно остановиться на утомляемости. Утомляемость (fatigue) — состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения и характеризующееся уменьшением работоспособности и снижением эффективности ответа на физическую или умственную нагрузку [27]. Этот симптом встречается у 60–80% больных РА [28–30]. Данные недавних исследований показали, что такой высокий уровень утомляемости находится в прямой зависимости от клинической картины заболевания и получаемого лечения, а также может быть связан не только с болями в суставах, но и с депрессией [31, 32]. На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. Эта зависимость нашла подтверждение в исследованиях КЖ при анемии у онкологических больных с использованием специфических опросников для оценки этого интегративного параметра благополучия личности. В результате было доказано прямое влияние уровня Hb на утомляемость и остальные параметры КЖ.

В целом анемия при РА классифицируется как АХЗ (анемия воспаления, цитокин-индуцированная анемия), сопровождающая инфекционные, ревматические болезни и злокачественные новообразования. Несмотря на многообразие причин, АХЗ имеет ряд общих черт — закономерность появления при указанных состояниях, постепенность развития, обычно легкая либо умеренная степень снижения Hb, упорство течения, нормохромный характер, зависимость уровня Hb от остроты и распространенности основного заболевания, отсутствие эффекта от приема рутинных антианемических средств, уменьшение или исчезновение анемии при успешном лечении основного заболевания [4, 33, 34].

В популяции АХЗ по распространенности занимает второе место после железодефицитной анемии (ЖДА) [3, 34–36].

Патогенетический механизм развития анемии хронического заболевания

Впервые АХЗ была описана G. Cartwright в начале 70-х годов прошлого века [37]. Двадцать пять лет назад N. Hansen писал об АХЗ, что это «a bag of unsolved questions» («мешок нерешенных вопросов») [38], но уже спустя пять лет G.D. Roodman в своей статье предположил: АХЗ — это «a bag of cytokines» («мешок цитокинов») [39], что подтвердилось в дальнейших исследованиях.

Согласно современным представлениям, патогенез АХЗ мультифакторный и в его основе лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [3, 40–43]. Последовательными звеньями этого механизма являются активация аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток (CD3+) и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины — интерферон γ (ИФ γ — Т-клетки), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 10 (моноциты-макрофаги).

Эритропоэтин оказывает центральное регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток. В отличие от здоровых и от больных ЖДА, у которых экспрессия эритропоэтина обратно пропорциональна степени оксигенации тканей и уровню Hb, у больных АХЗ продукция эритропоэтина не адекватна степени анемии. Цитокины ИЛ1 и ФНО α прямо ингибируют продукцию эритропоэтина *in vitro*, что предположительно обусловлено образованием под влиянием цитокинов реактивных кислородных радикалов. В эксперименте инъекция липополисахарида (ЛПС) мышам вызывает редукцию экспрессии митохондриальной РНК (мРНК) эритропоэтина в почках и снижает уровень циркулирующего эритропоэтина [43–45].

Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин находится в обратном соотношении с тяжестью хронического заболевания и количеством циркулирующих цитокинов: при их высокой концентрации требуется значительно больше эритропоэтина, чтобы восстановить формирование эритроидных колониеформирующих единиц [4, 44, 46]. Показано, что воспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток. Одновременно существующая недостаточность железа для целей клеточной пролиферации и синтеза Hb, деструкция под влиянием цитокинов эритроцитов и повышенный эритрофагоцитоз, ведущие к снижению времени полужизни эритроцитов, вносят свой вклад в патогенез АХЗ [3, 44, 47].

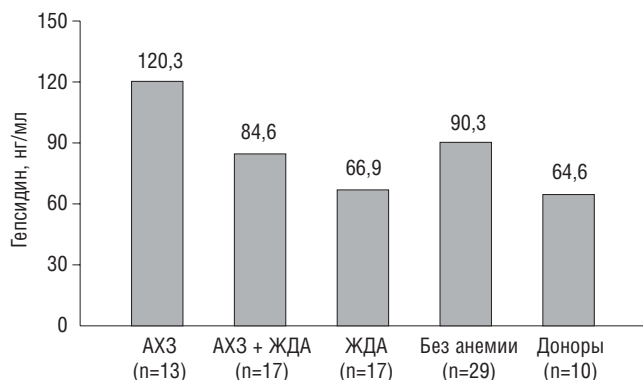
По современным данным, ведущим патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушение обмена железа [3, 48–50]. Характерной чертой этого типа анемии, в отличие от ЖДА, является сочетание пониженного уровня железа сыворотки (гипоферремия) с достаточными его запасами в РЭС. Доказано, что при АХЗ происходит обратное поступление железа из эритроидных клеток в костномозговые макрофаги, т. е. развивается так называемый феномен нарушения утилизации железа [43]. Дисрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей недостаточности доступного для эритроидных предшественников железа, ослаблению пролиферации этих клеток вследствие не-

гитивного влияния на них нарушения биосинтеза гема [51]. В эксперименте было показано, что при введении мышам именно провоспалительного цитокина ИЛ6, а не ФНО α или ИЛ1 развиваются гипохромия и анемия, которые сопровождаются повышением цитокин-индуцируемого синтеза ферритина — основного белка, отражающего запасы железа [52, 53].

В норме в процессе регуляции метаболизма железа принимает участие ряд белков, которые контролируют всасывание железа из пищи в тонком кишечнике и рециркуляцию его из макрофагов. Белки, ответственные за метаболизм железа, экспрессируются в соответствии с запросами организма в нем. В настоящее время открыто около 20 регуляторных молекул, контролирующих этот сложный высокоорганизованный процесс [54, 55]. В последние годы широко обсуждается роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа [55–58].

Гепсидин, богатый цистеином полипептид, синтезируется главным образом гепатоцитами и экскретируется почками. Впервые гепсидин был изолирован из мочи и описан С.Н. Park и соавт. [54]. В дальнейшем этот пептид был выделен также и из плазмы. Гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника — прогепсидина, который находится в плазме [56, 58]. Необычная черта молекулы гепсидина — присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами, что является характерным химическим признаком стрессовой ситуации и может иметь высокую реактивность. Было отмечено, что уровень гепсидина в моче при развитии системной инфекции повышается в 100 раз и более [55]. Однако, как было выяснено в последние годы, роль гепсидина в организме значительно многограннее, чем только антибактериальная защита, поскольку нарушения в экспрессии гена гепсидина связаны с клиническими отклонениями в параметрах обмена железа и в некоторых случаях связаны с анемией [51, 58].

Связь между гепсидином, ИЛ6 и метаболизмом железа была впервые показана С. Pigeon и соавт. [52], которые доказали, что именно в результате действия ИЛ6 повышается продукция в печени острофазового белка гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке. Биосинтез острофазовых белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но ИЛ6 отводится особая роль «гепатоцит-активирующего фактора», регулирующего гемопоэз [48, 57, 59]



Концентрация сывороточного прогормона гепсидина в зависимости от характера анемии у больных РА

Е. Nemeth и соавт. [56, 57] исследовали уровни гепсидина и ряда цитокинов у добровольцев при воспалении, вызванном введением ЛПС. Выяснилось, что через 3 ч после введения агента воспаления происходит увеличение значений провоспалительного цитокина — ИЛ6, а уже через 6 ч определяются пик экспрессии гепсидина и снижение уровня железа в сыворотке. Изменение концентрации других цитокинов было непродолжительным и быстро возвращалось к норме, хотя одномоментно резко повышались уровни ИФ, ФНО α и ИЛ1 β .

В последнее время была проведена серия исследований, касающихся определения уровня гепсидина при различных заболеваниях [35, 54]. Так, например, при лимфо-пролиферативных и инфекционных заболеваниях уровень гепсидина значительно превышает нормальные значения, однако у каждого больного выявляются эпизоды и резкого понижения его содержания в сыворотке. Авторы предполагают, что эти изменения связаны с активацией макрофагальной системы, поскольку у больных этих групп резко повышены значения ферритина [54]. Эти результаты подтверждают данные о том, что гепсидин не только регулирует метаболизм железа, но его повышение в сыворотке больных при хроническом воспалении — одно из проявлений острофазового ответа.

В результате проведенного ФГБУ «НИИР» РАМН пилотного исследования [60] было установлено, что у больных РА (n=76) вне зависимости от наличия анемии значения сывороточного прогормона гепсидина (см. рисунок) были повышены по сравнению со здоровыми донорами, что совпадает с данными литературы [59, 61–63]. У пациентов с АХЗ уровень гепсидина, как и ожидалось, был достоверно ($p<0,05$) выше нормы. У больных РА с верифицированной ЖДА, несмотря на высокую активность воспалительного процесса, наоборот, выявлялось значительное снижение концентрации гепсидина в сыворотке, что вполне объяснимо с точки зрения роли гепсидина в метаболизме железа и стремления организма восполнить его запасы для обеспечения нормального процесса синтеза Hb.

Только у больных с изолированной АХЗ была получена четкая корреляционная связь между уровнем гепсидина и ИЛ6 ($r=0,8$; $p<0,05$), а корреляций с другими цитокинами не выявлено, что согласуется с данными некоторых исследований [59, 64]. В подгруппах с анемией смешанного генеза (ЖДА+АХЗ) и в контрольной группе такой взаимосвязи не было отмечено. Учитывая взаимодействия между ИЛ6 и гепсидином при АХЗ, видимо, можно представить следующую схему: концентрация ИЛ6 как основного провоспалительного маркера резко увеличивается при воспалении, что приводит к индукции гепсидина гепатоцитами. Гепсидин блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию его в кишечнике, что приводит к гипохромии и в дальнейшем — к анемии. К тому же повышенная экспрессия гепсидина играет «псевдозащитную» роль: блокируя абсорбцию железа из кишечника, гепсидин подавляет пролиферативные процессы и эритропоэз, способствуя прогрессированию анемии, а усиленная продукция ИЛ6 индуцирует синтез гепсидина на высоком уровне [54, 64]. Вероятно, все это угнетает нормальную выработку эритропоэтина, что поддерживает анемию и способствует персистенции воспаления. Проведенные исследования доказывают важную роль ИЛ6 и гепсидина в возникновении анемии при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при РА. В пос-

ледние годы в литературе обсуждается гипотеза, что определение сывороточного гепсидина может применяться и для дифференциальной диагностики характера анемического синдрома у больных РА.

Особенности анемии у больных ревматоидным артритом

Клинические проявления и степень АХЗ во многом зависят от тяжести основного заболевания [65], поэтому анемия при РА сопровождается более высокой воспалительной активностью заболевания и выраженными симптомами полиартрита [5, 9]. Доказано, что частота АХЗ нарастает с повышением СОЭ, увеличением числа припухших и болезненных суставов, а при высокой степени активности ($\text{DAS28} \geq 5,1$) анемия наблюдается практически у 2/3 больных [2, 5, 13, 66]. В то же время не существует четко доказанной взаимосвязи анемии с рентгенологической стадией и длительностью заболевания [9, 67]. Есть данные, что стойкая анемия у больных РА наряду с лимфаденопатией и постоянно высоким сывороточным уровнем С-реактивного белка (СРБ) указывает на риск развития при нем такого серьезного осложнения, как АА-амилоидоз с поражением почек [4]. Уровень Hb обычно не опускается в среднем ниже 90–100 г/л, что соответствует легкой либо умеренной степени тяжести анемии, гематокрит колеблется от 25 до 40%, но у 20–30% пациентов наблюдаются и более низкие показатели. Ретикулоцитарное число обычно нормальное или пониженное. Цветовой показатель в норме. Эритроциты в мазке крови – нормоцитарные и нормохромные, лишь у 10–15% больных отмечается микроцитоз: средний объем эритроцитов (MCV) <80 фл. Гипохромия – средняя концентрация Hb в эритроцитах (MCHC) 26–32 г/дл – выявляется чаще – у 20–40% пациентов. Микроцитоз при АХЗ (если он наблюдается) не достигает такой степени, как при ЖДА: MCV <72 фл встречается редко, может определяться анизо- и пойкилоцитоз, но обычно изменения формы и величины эритроцитов не столь значительны, как при ЖДА. Таким образом, в большинстве случаев АХЗ при РА описывают (см. таблицу) как нормохромную, нормоцитарную анемию без ретикулоцитоза, с сохраненными лейкоцитарным и тромбоцитарным ростками кроветворения [4, 6, 68, 69].

В сыворотке крови характерны снижение уровня железа, насыщение трансферрина железом (НТЖ) чуть ниже нормы. В костномозговом пунктате, окрашенном на содержание железа (образование берлинской лазури в реак-

ции Перлса), число сидеробластов понижено до 5–20% от общего количества нормобластов (в норме 30–50%), число содержащих гемосидерин макрофагов, напротив, повышено [5, 6, 68].

Как видно из вышеизложенного материала, не существует характерных клинико-лабораторных показателей для диагностики АХЗ у больных РА. Данный диагноз ставится **только** на основании исключения других видов анемий [4, 6].

У 1/3 больных РА даже после подавления активности воспалительного процесса по-прежнему сохраняется анемия (уровень Hb в районе 100–105 г/л). Течением основного заболевания не всегда можно объяснить наличие анемии у того или иного пациента с РА, поскольку встречаются и другие виды, которые распространены в популяции [37, 38].

У больных РА главным образом отмечаются АХЗ и ЖДА, которые являются наиболее распространенными [5, 25, 70, 71], хотя с активным РА связывают разные типы анемий [68] (см. таблицу).

Чаще, чем в контроле, у больных РА отмечается недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (мегалобластная анемия; МБА), менее чем у 3 % – гемолитическая анемия [2, 68, 70]. Апластическая анемия, или, правильнее сказать для данного заболевания, именно апластический синдром (АС), встречается крайне редко. Данное состояние (см. таблицу) характеризуется двух- или трехростковой цитопенией и развивается при воздействии миелодепрессивных факторов, в частности как побочное действие при приеме цитостатиков [18, 20]. При аутоиммунной гемолитической анемии (ГА) диагностическим критерием является положительная прямая проба Кумбса с тепловыми антителами, иногда выявляется повышение количества ретикулоцитов $\geq 12\%$. Для других ГА практически всегда характерен ретикулоцитоз $\geq 30\%$ и повышение уровней билирубина и трансаминаз. МБА сопровождается выраженным увеличением MCV и гиперхромией – повышенным цветовым показателем (MCH >28). Все эти виды анемии являются наиболее жизнеугрожающими для больного, но, к счастью, имеют характерные клинико-лабораторные признаки, которые помогают врачу сориентироваться, правильно поставить диагноз и начать адекватное лечение [18, 21, 72].

Как видно из таблицы, наибольшие трудности при проведении дифференциальной диагностики анемического синдрома у больных РА вызывают два вида анемий – АХЗ и ЖДА.

Диагностическая информативность показателей крови у больных РА с анемией

Показатель (нормальные значения)	АХЗ	ЖДА	МБА	ГА	АС
Двух- или трехростковая цитопения	N	N	N	N	Есть
Цветовой показатель – MCH (27–31 пг)	N или гипохромия	Гипохромия	Гиперхромия	N	N
Средний объем эритроцита – MCV (81–99 фл)	От 72 до 99 фл	<80 фл	>99 фл	N	N
Уровень ретикулоцитов ($\geq 12\%$)	N	N	N или повышен	Повышен	N
Содержание билирубина и трансаминаз	N	N	N или повышено	Повышено	N
Сывороточное железо (14–28 мкм/л)	N или понижено	N или понижено	N	N	N
Общая железосвязывающая способность сывотки (40–70 мкм/л)	N или повышена	Повышена	N	N	N
НТЖ (20–35%)	N или понижено	Понижено	N	N	N
Ферритин сывотки (40–89 мкг/л)	N или повышен	N или понижен	N	N	N
Проба Кумбса	N	N	N	Положительная	N

Примечание. N – норма.

По мнению ряда авторов, дефицит железа наблюдается у 50–70% больных РА с анемией [70, 71]. Наряду с перераспределительным характером, большая доля анемий при этом заболевании сопровождаются истинным дефицитом железа, что коррелирует с распространенностью железодефицитных состояний в популяции. Авторы делают заключение о том, что причинами анемии у больных РА в 77% случаев является воспаление и в 23% — дефицит железа [3, 5, 68, 71]. Таким образом, недостаток железа у этих больных диагностируется довольно часто, и в последующем обнаруживается значительный перекрест ЖДА с АХЗ.

По нашим данным, в структуре анемии при РА только в 65% случаев выявляется АХЗ, при этом у 18% из них имеется также и дефицит железа (т. е. налицо анемия смешанного генеза), а у остальных 35% больных диагностируется изолированная ЖДА. Таким образом, получается, что только у половины (47%) больных РА анемия вызвана исключительно воспалительным процессом, а у остальных больных основную роль играет дефицит железа [65].

Разграничение АХЗ и ЖДА имеет важное практическое значение: некорректная трактовка пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений (перегрузки железом) [73]. Несмотря на то что при АХЗ кроветворение характеризуется недостаточной доступностью железа, мнения о целесообразности терапии железом этих больных неоднозначны. Одним из аргументов против такого лечения при АХЗ служит тот факт, что терапия железом в условиях длительной иммунной активации способствует образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, которые могут вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний [74, 75].

Проблема терапии анемии у больных ревматоидным артритом

Учитывая высокую частоту возникновения анемии у пациентов с РА, актуальным вопросом является разработка способов ее коррекции. При обосновании лечения АХЗ исходят из того, что анемия сама по себе приводит к гипоксии тканей, что ведет к ухудшению прогноза, особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов риска (ИБС, заболевания легких, хронические заболевания почек) [25, 74, 75]. К сожалению, в большинстве случаев анемия остается нераспознанной и нелеченой.

В лечении анемии при РА можно условно выделить два подхода: патогенетический и симптоматический. Терапией выбора АХЗ является лечение основного хронического заболевания, обусловившего развитие анемии [4, 5, 13]. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют дополнительные методы.

Несмотря на то что при АХЗ кроветворение характеризуется недостаточной доступностью железа, суждения о целесообразности терапии железом этих больных неоднозначны [36, 73, 76]. При сопутствующем абсолютном дефиците железа и смешанном характере анемии больным рекомендуется дополнительно назначать препараты железа. Так, по данным G.J. Ruiz-Argüelles и соавт. [77], назначение препаратов железа больным РА с ЖДА позволило повысить уровень Hb со 103 до 125 г/л. Аналогичные результаты получены в другом исследовании: у 47 пациентов с ЖДА на фоне терапии препаратами железа уровень Hb возрос с $78 \pm 17,2$ до $134 \pm 10,7$ г/л, гематокрита — от 27 ± 5 до

$42 \pm 3\%$ [78]. Терапия железом абсолютно не показана пациентам с АХЗ без дефицита железа из-за риска развития побочных эффектов, указанных выше.

У больных АХЗ обосновано применение агентов, усиливающих эритропоэз, — рекомбинантного эритропоэтина. По данным литературы, доля больных с АХЗ, отвечающих на терапию эритропоэтином, составляет до 80% при хронических заболеваниях почек [4, 65] и около 25% при РА [79, 80]. Патогенетический эффект эритропоэтина заключается в противодействии антипролиферативному влиянию цитокинов, стимуляции захвата железа и синтеза гема в эритроидных предшественниках.

Мониторинг проводимой терапии эритропоэтином включает несколько этапов. До начала лечения должен быть исключен дефицит железа. Для оценки ответа на эритропоэтин уровень Hb следует определять через 4 нед после начала терапии и затем с промежутками 2–4 нед. Если уровень Hb повышается менее чем на 10 г/л, необходимо снова оценить обмен железа и решить вопрос о его дополнительном назначении. Если дефицита железа не обнаружено, показано увеличение дозы эритропоэтина на 50% до того момента, когда концентрация Hb повысится до 120 г/л. Если не удается достичь эффекта через 8 нед терапии оптимальными дозами эритропоэтина у больного без дефицита железа, состояние расценивают как отсутствие ответа на эритропоэтин. Слабый ответ на лечение эритропоэтином обуславливается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и плохой доступностью железа для эритроцитарного роста — с другой [4]. Возможно также дополнительное положительное влияние эритропоэтина на течение основного заболевания (через взаимодействие с сигнальным каскадом цитокинов). Так, по данным ряда авторов [4, 81], среди больных РА, получающих подкожно человеческий рекомбинантный эритропоэтин (ЧРЭ) в дозе 150 МЕ/кг 2 раза в неделю, в 93% случаев было зарегистрировано повышение Hb со 103 до 133 г/л, эритропоэтина — с 13 до 26,8 пкмоль/л после 8 нед лечения ЧРЭ. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [82, 83].

Однако мнения о целесообразности терапии рекомбинантным эритропоэтином у больных с АХЗ (при хронических заболеваниях почек, онкологии), в том числе у больных РА, не однозначны [84]. Недавно проведенные исследования по изучению эффекта терапии эпозтином у больных с метастазами карциномы молочной железы были прекращены из-за более высокой летальности среди пациентов, получавших этот препарат [4]. Считают, что потенциальные побочные эффекты эритропоэтина могут быть связаны с усилением им неоангиогенеза через индуцированную ишемией мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников. У больных с хроническими заболеваниями почек, получающих эритропоэтин, на основании ряда исследований сделан вывод о том, что целевой уровень Hb должен быть в пределах 110–120 г/л (как превышение указанного целевого уровня, так и недостаточная коррекция анемии приводят к неблагоприятным результатам) [52, 85, 86]. Также имеются сведения, что эритропоэтин оказался неэффективным в лечении АХЗ у больных РА [13, 87].

До последнего времени в литературе не было однозначных указаний на то, при каких показателях Hb крови у больных РА следует начинать лечение или профилактические мероприятия, какому методу отдавать предпочтение. В настоящее время стратегию лечения АХЗ при РА

связывают с применением тоцилизумаба — первого и единственного блокатора эффектов ИЛ6, а следовательно, и антагониста гепсидина, который разрешен к применению при заболеваниях человека. Ингибирующий эффект тоцилизумаба на сигнальный путь, опосредованный мИЛ6Р, способен преодолеть задержку железа в РЭС и эффективно стимулировать эритропоэз при воспалении [88, 89].

Данные рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ТЦЗ, включивших более 3000 больных РА, продемонстрировали не только устойчивое клиническое улучшение и благоприятный профиль эффективности/безопасности нового терапевтического подхода, но и влияние на уровень Нб и утомляемость у больных РА [85, 90–95].

Так, по данным исследования OPTION [94], на фоне лечения ТЦЗ значительно повышались уровни Нб в сравнении с монотерапией метотрексатом (МТ). Исходно средний уровень Нб составлял 136 г/л в каждой группе лечения. Повышение гемоглобина наблюдалось на 2-й неделе после лечения 4 мг/кг ТЦЗ + МТ или 8 мг/кг ТЦЗ + МТ. Это увеличение Нб было стойким в течение 24 нед при приеме 8 мг/кг ТЦЗ. В группе монотерапии МТ заметных изменений не наблюдалось. Изменение уровня Нб от исходного оценивалось для пациентов с исходными значениями Нб менее нижней границы нормы и на нижней границе нормы или выше (130 г/л). ТЦЗ увеличивал уровень Нб у всех пациентов, вне зависимости от исходного уровня; однако эффект был более выраженным у пациентов, у которых исходный уровень Нб был ниже 130 г/л.

Сходные результаты получены в исследованиях TOWARD и RADIATE [85, 86].

Монотерапия ТЦЗ в дозе 8 мг/кг также оказалась эффективной для лечения анемии у больных РА. Это бы-

ло продемонстрировано в исследовании AMBITION [95]. На исходном уровне у 115 (44%) пациентов в группе МТ и 101 (38%) пациента в группе ТЦЗ отмечалась анемия. К 24-й неделе лечения средние уровни Нб повысились на 11,9 г/л от исходного уровня в группе ТЦЗ и на 1 г/л в группе сравнения. Улучшение показателей Нб отмечалось уже со 2-й недели лечения. У пациентов в группе ТЦЗ анемия полностью купировалась к 6-й неделе и уровень Нб оставался в пределах нормы (134 г/л) на протяжении 24 нед. Данный эффект не наблюдался в группе лечения МТ.

В дальнейшем быстрое действие ТЦЗ (в течение 2–4 нед после первой инфузии препарата) было продемонстрировано и в серии открытых исследований, касающихся его применения в реальной клинической практике у больных РА [96–100], в том числе в российском исследовании ЛОРНЕТ [101, 102].

Таким образом, получены убедительные доказательства, что ТЦЗ эффективнее и быстрее, чем другие генно-инженерные биологические препараты, блокирует выработку гепсидина при АХЗ, приводя к стимуляции эритропоэза и купированию анемии у больных РА в короткие сроки (уже после первой инфузии).

В 2007 г. было опубликовано единственное исследование [103], где изучалось краткосрочное и долгосрочное влияние ТЦЗ на уровень Нб и гепсидина у пациентов с болезнью Кастлемана. Было показано, что лечение ТЦЗ привело к быстрому снижению концентрации гепсидина в сыворотке у 5 из 6 пациентов с АХЗ и полному купированию анемии после второй инфузии препарата.

Возможно, полученные данные станут шагом вперед в отношении лечения АХЗ у больных РА, контроль над которой до последнего времени оставался сложной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970; 800 с.
2. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization, 1968.
3. Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(7):44–9.
4. Wolfe F., Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:1516–22.
5. Hochberg M.C., Johnston S.S., John A.K. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2):469–80.
6. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *New Eng J Med* 2005; 352(10):1011–23.
7. Peeters H.R.M., Jongen-Lavrencic M., Raja A.N. et al. Course and characteristics of anemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:162–8.
8. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St. Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594–602.
9. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthr Rheum* 2004; 50:1051–65.
10. Westhovens R., Yocum D., Han J. et al. The safety of infliximab in patients with rheumatoid arthritis with various comorbidities and background treatments: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006; 54:1075–86.
11. Nikolaisen C., Figenschau Y., Nossent J.C. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol* 2008; 35(3):380–6.
12. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004; 50:3432–43.
13. Муравьев Ю.В., Галушко Е.А., Кашникова Л.Н. Частота анемии при ревматоидном артрите в 1979, 1989 и 1999 годах. *Науч-практич ревматол* 2002; 3:23–6.
14. Abe R., Shiga Y., Maruyama Y. A study of anemia and life activity in the elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1994; 31(1):60–5.
15. Zarychanski R., Donald S. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* 2008; 180(12):333–7.
16. Allaire S.H. Update on work disability in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:93–8.
17. Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G. et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthr Rheum* 1984; 27:864–72.
18. Han C., Rahman M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(11):2177–82.
19. Ershler W.B., Chen K., Reyes E.B., Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health* 2005; 8:629–38.
20. Silverberg D.S., Iaina A., Wexler D., Blum M. The pathological consequences of anemia. *Clin Lab Haematol* 2001; 23(1):1–6.
21. Nissensohn A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med* 2003; 163:1400–4.
22. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. The anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study. *Circulation* 2006; 113(27):2713–23.
23. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. et al. Use of epoetin in patients

- with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083–107.
24. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L. et al. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263–8.
25. Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116–21.
26. Van Iperen C.E., van de Wiel A., Marx J.J. Acute event-related anaemia. *Br J Haematol* 2001;115:739–43.
27. Repping-Wuts H., Fransen J., van Achterberg T. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis *J Clin Nurs* 2007;16(11C):377–83.
28. Wolfe F., Michaud K., Pincus T. Fatigue, rheumatoid arthritis, and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24,831 patients. *J Rheumatol* 2004;31:2115–20.
29. Hewlett S. Fatigue in rheumatoid arthritis: from apathy to action. *Future Rheumatol* 2007;2(5):439–42.
30. Repping-Wuts H., van Riel P., van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(3):207–9.
31. Treharne G.J., Lyons A.C., Hale E.D. et al. Predictors of fatigue over 1 year among people with rheumatoid arthritis. *Psychol Health Med* 2008;13(4):494–504.
32. Pollard L.C., Choy E.H., Gonzalez J. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885–9.
33. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87–96.
34. Spivak J.L. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt)* 2002;16(Suppl. 10):25–33.
35. Demirjian S.G., Nurko S. Anemia of chronic kidney disease: when normalcy becomes undesirable. *Cleve Clin J Med* 2008;75(5):353–6.
36. Westenbrink B.D., Voors A.A., van Veldhuisen, D.J. Is anemia in chronic heart failure caused by iron deficiency? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2301–2.
37. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3:351–75.
38. Hansen N.E. The anaemia of chronic disorders a bag of unsolved questions. *Scand J Haematol* 1983;31:397–402.
39. Roodman G.D. Mechanisms of erythroid suppression in the anemia of chronic disease. *Blood Cells* 1988;13(1/2):171–84.
40. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003;101:4148–54.
41. Goodnough L.T., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823–33.
42. Vojdani A. Antibodies as predictors of complex autoimmune diseases. *Int J Immunopath Pharm* 2008;21(2):279–88.
43. Jaworski J., Maslinski W., Pazdur J. et al. Decreased expression of integrins by hematopoietic cells in patients with rheumatoid arthritis and anemia: relationship with bone marrow cytokine levels. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18(1):17–21.
44. Keithi-Reddy S.R., Addabbo F., Patel T.V. et al. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(6):695–7.
45. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505–16.
46. Tilg H., Ulmer H., Kaser A., Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002;169:2204–9.
47. Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl. 1):70–8.
48. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthr Rheum* 2008;11:345–9.
49. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251–3.
50. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4596–601.
51. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037–44.
52. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276(11):7811–9.
53. Laftah A.H., Ramesh B., Simpson R.J. et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940–4.
54. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия* 2008;8(1):67–75.
55. Hunter H.N., Fulton D.B., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a antibacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002;277:37597–603.
56. Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood* 2003;101:2461–3.
57. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–6.
58. Ganz T. Heparin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol* 2004;11(4):251–4.
59. Demirag M., Haznedaroglu S.R., Banu S.K. et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009;48:421–6.
60. Галушко Е.А., Бельский Д.А., Александрова Е.Н. и др. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2012;3:19–24.
61. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H. et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010;116(18):3627–34.
62. Masson C. Rheumatoid anemia. *J Bone Spine* 2011;78(2):131–7.
63. Kim H.R., Kim K.W., Yoon S.Y. et al. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2010;25(3):348–52.
64. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sokkalingam S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis. *Pathology* 2009;41(2):178–82.
65. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:442.
66. Галушко Е.А., Левина А.А., Муравьев Ю.В. Дифференциальная диагностика характера анемии при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2003;3:23–6.
67. Maury C.P., Liljestrom M., Laiho K. et al. Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthr Rheum* 2003;48:3068–76.
68. Vreugdenhil G., Wognum A.W., van Eijk H.G., Swaak A.J. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* 1990;49:93–8.
69. Minoda M., Horiuchi A. Hematology abnormalities associated with rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 1992;50(3):581–5.
70. Margetic S., Topic E., Ruzic D.F., Kvaternik M. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(3):326–31.
71. Goyal R., Das R., Bamberg P. et al. Serum transferrin receptor-ferritin index shows concomitant iron deficiency anemia and anemia of chronic disease is common in patients with rheumatoid arthritis in north India. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(1):102–4.
72. Внутренние болезни. Под ред. Т.П. Харрисона. М.: Медицина, 1996;7:572–82.
73. Teehan G.S., Bahdouch D., Ruthazer R. et al. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1090–4.
74. Sullivan J.L. Iron therapy and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S135–S137.
75. Ezekowitz J.A. Anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2301.
76. Левина А.А., Цветаева Н.В., Колошейнова Т.И. Клинические, биохимические и социальные аспекты железодефицитной анемии. *Гематол трансфузиол* 2001;46(3):51–5.
77. Ruiz-Argüelles G.J., Diaz-Hernandez A., Manzano C. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology* 2007;12(3):255–6.
78. Pava S., Jayarane S., Sargunan S. Soluble transferrin receptor, ferritin and soluble transferrin receptor – ferritin index in assessment of anaemia in rheumatoid arthritis. *Med J Malaysia* 2007;62(4):303–7.
79. Punnonen K., Kaipiainen-Seppanen O., Riittinen L. et al. Evaluation of iron status in anemic patients with rheumatoid arthritis using an

- automated immunoturbidimetric assay for transferrin receptor. Clin Chem Lab Med 2000;38(12):1297–300.
80. Ravindran V., Jain S., Mathur D.S. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population. Rheumatol Int 2008;28(6):507–11.
 81. Pinka P., Lok C.N. The transferrin receptor: role in health and disease. Int J Biochem Cell Biol 1999;31(10):1111–37.
 82. Choi J.W. Serum transferrin receptor concentration and its ratio to bone marrow erythroblasts in iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. Ann Clin Lab Sci 2007;37(3):288–90.
 83. Salvarani C., Baricchi R., Lasagni D. et al. Effects of desferrioxamine therapy on chronic disease anemia associated with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1996;16(2):45–8.
 84. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R. et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. Blood 2003;102:1340–6.
 85. Beaulieu A.D., McKay J.D., Pavelka K. et al. Treatment with the humanized antiinterleukin-6 receptor antibody tocilizumab results in rapid improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: results from a pooled analysis of clinical trial data from OPTION and TOWARD. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):195.
 86. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67(11):1516–23.
 87. Kaltwasser J.P., Kessler U., Gottschalk R. et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001;28:2430–6.
 88. Hushaw L.L., Sawaguchi R., Sweis G. et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. Ther Clin Risk Manag 2010;6:143–52.
 89. Patel A.M., Moreland L.W. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. Drug Design Dev Ther 2010;4:263–78.
 90. Nishimoto N., Ito K., Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol 2010;20(3):222–32.
 91. Singh J.A., Beg S., Lopez-Olivo M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol 2011;38(1):10–20.
 92. Kremer J.L., Blanco R., Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: at 1 year; results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. Arthr Rheum 2011;63(3):609–21.
 93. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels R.M. et al. The number needed to treat for second generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol 2011;40(1):1–7.
 94. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987–97.
 95. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010;69:88–96.
 96. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. Rheum Int 2010;30(8):1041–8.
 97. Yamanaka H., Tanaka Y., Inoue E. et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). Mod Rheumatol 2011;21(2):122–33.
 98. Burmester G.R., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIb real-life study (TAMARA). Ann Rheum Dis 2011;70(5):755–9.
 99. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthr Rheum 2008;58(10):2968–80.
 100. Smolen J.S., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. Arthr Rheum 2011;63(1):43–52.
 101. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). Науч-практич ревматол 2010;2:21–30.
 102. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2011;4:11–6.
 103. Kawabata H., Tomosugi N., Kanda J. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. Haematologica 2007;92(6):857–8.

Вопросы для самоконтроля

Вопрос 1. Перечислите характерные черты АХЗ

- А. Обычно легкая либо умеренная степень снижения Hb
- Б. Отсутствие эффекта от рутинных антианемических средств
- В. Нормохромный характер анемии
- Г. Зависимость уровня Hb от остроты и распространенности основного заболевания
- Д. Гипоферремия с достаточными запасами в РЭС
- Е. Все вышеперечисленное верно

Вопрос 2. Выберите ведущий патогенетический фактор в развитии АХЗ

- А. Увеличение продолжительности жизни эритроцитов
- Б. Нарушение пролиферации эритроидных предшественников за счет токсического поражения костного мозга
- В. Увеличение выработки эритропоэтина
- Г. Нарушение метаболизма железа
- Д. Все вышеперечисленное верно

Вопрос 3. Гепсидин — это...

- А. Железерегулирующий острофазовый беллок

- Б. Гепатоцит-активирующий фактор, регулирующий метаболизм железа

- В. Оба ответа верны

Вопрос 4. Каков механизм действия гепсидина при АХЗ?

- А. Ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке
- Б. Ингибирует продукцию эритропоэтина
- В. Нет правильного ответа

Вопрос 5. Какой вид анемии наиболее часто встречается при ревматоидном артрите?

- А. АХЗ
- Б. АХЗ и апластическая анемия
- В. АХЗ и ЖДА
- Г. АХЗ и МБА

Вопрос 6. Какой провоспалительный цитокин является основным «гепатоцит-активирующим фактором», регулирующим метаболизм железа?

- А. ФНОα
- Б. ИЛ1
- В. ИЛ6
- Г. Все вышеперечисленные

Ответы на с. 109