

## Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии

Ю.И. ГРИНШТЕЙН, В.В. ШАБАЛИН, В.В. КУСАЕВ

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

### Аннотация

Анемия хронического заболевания (АХЗ) — ведущая причина анемического синдрома у больных ревматоидным артритом (РА). Ключевым патогенетическим звеном АХЗ (часто именуемой анемией воспаления) представляется усиленная продукция гепсидина под влиянием главным образом избыточного уровня интерлейкина-6. Гепсидин, вызывая деградацию трансмембранного белка ферропортина, приводит к нарушению метаболизма железа. В обзоре по материалам последних публикаций представлены сведения о патогенезе АХЗ при РА, диагностике и дифференциальной диагностике АХЗ, особенно в случае ее сочетания с железодефицитной анемией, а также подходы к терапии этого сложного по механизму развития варианта анемического синдрома.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, анемия хронического заболевания, анемия воспаления.

## Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: Diagnostic approaches and treatment opportunities

YU.I. GRINSHTEIN, V.V. SHABALIN, V.V. KUSAEV

Prof. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Anemia of chronic disease (ACD) is a leading cause of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis (RA). Enhanced hepcidin production mainly stimulated by excess interleukin-6 levels is a key pathogenetic component of ACD (frequently known as anemia of inflammation). By causing the degradation of the transmembrane protein ferroportin, hepcidin impairs iron metabolism. On the basis of the material of recent publications, the review gives present-day views on the pathogenesis of ACD in RA, approaches to the diagnosis and differential diagnosis of ACD, especially in its concomitance with iron-deficiency anemia, as well as approaches to therapy for the type of anemic syndrome with the complex mechanism for its development.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, anemia of chronic disease, anemia of inflammation.

TSAT — уровень насыщения трансферрина  
AC — анемический синдром  
АХЗ — анемия хронического заболевания  
ЖДА — железодефицитная анемия  
ИЛ-6 — интерлейкин-6

ПСЭ — препараты, стимулирующие эритропоэз  
РА — ревматоидный артрит  
Эпо — эритропоэтины  
sTfR — растворимые рецепторы трансферрина

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее часто встречающееся воспалительное заболевание суставов, которое поражает в среднем 1—2% населения земного шара. Основополагающим признаком РА является развитие симметричного синовита с преимущественным вовлечением мелких суставов кистей и стоп со склонностью к деструктивным изменениям в суставах, приводящим к нарушению их функции. Однако нередко к воспалительным изменениям суставов присоединяются внесуставные проявления, частота развития которых может достигать 40% [1, 2] и более. А. Al-Ghamdi и соавт. [3] среди госпитализированных больных РА документировали у 70% наличие внесуставных признаков. Внесуставные проявления могут возникнуть на любом этапе заболевания, при этом с большей вероятностью у серопозитивных больных и носителей HLA-DR4 [1]. Скорее повинуясь укоренившейся традиции, наиболее частым внесуставным признаком целый ряд авторов называют ревматоидные узелки (у 25—30% больных), вторым по значимости синдромом в их работах фигурирует анемический — в общей популяции больных РА у 6—10% [1, 2]. Од-

нако складывается впечатление, что эти цифры существенно занижены и, по нашему убеждению, анемия может претендовать на роль важнейшего внесуставного признака РА. Наличие анемии у больного РА несет в себе свойство не только ухудшать качество жизни пациента и свидетельствовать о более высокой активности заболевания, но и быть достоверным предиктором последующих рентгенологических деструктивных изменений суставов, а также худшего отдаленного прогноза выживаемости [4].

По данным ряда авторов, частота развития анемического синдрома (АС) при РА отличается в различных популяциях. Так, по данным ретроспективного исследования E. Vloxham и соавт. [5], среди 2 тыс. пациентов с РА анемия регистрировалась у 10%. На материале Регистра CORRONA, проводимого в США, при включении в анализ 10 397 пациентов с РА в период с 2001 по 2007 г. частота развития анемии составила 16,7% [6]. Более впечатляющие показатели распространенности анемии приводят другие авторы. Так, С. Nan и соавт. [7], суммировав данные 3

### Сведения об авторах:

Шабалин Владимир Викторович — к.м.н., доц. каф. терапии  
Кусаев Виктор Владимирович — к.м.н., доц. каф. терапии

### Контактная информация:

Гринштейн Юрий Исаевич — д.м.н., проф., зав. каф. терапии; 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: grinstein.yi@gmail.com

клинических исследований (ATTRACT, ASPIRE, START), оценивающих эффективность инфликсимаба в сочетании с метотрексатом у больных РА, сообщают о наличии анемии у 37% из 2495 пациентов. В систематическом обзоре A. Wilson и соавт. [8] распространенность легкой анемии оценивается в диапазоне от 33 до 60%.

Столь высокая распространенность АС при РА, а также его клиническая и прогностическая значимость обусловили необходимость даже появления термина «ревматоидная анемия». Однако ее смысл трактуется неоднозначно. Так, van S. Santen и соавт. [9] расценивают «ревматоидную анемию» как мультифакторное состояние во всем ее разнообразии, в том числе за счет кровопотерь, вызванных лекарственными препаратами. Более строгого подхода придерживается С. Masson [10], ограничивая это понятие исключительно АХЗ, дифференцируя ее от железодефицитной анемии (ЖДА) и ятрогенной анемии. Последнее нам представляется более целесообразным с точки зрения чистоты термина.

Какова природа АС, выявляемого при РА? В процитированном исследовании E. Vloxham и соавт. [5] на долю ЖДА пришлось 45% (при этом преимущественно за счет желудочно-кишечных кровопотерь, в единичных случаях по причине гинекологических и мочевых кровопотерь), АХЗ — 39%, макроцитарной анемии — 13% (большой частью вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub>, у отдельных больных констатировано побочное действие лекарственных препаратов либо выявлены гемобластоз, гипотиреоз или сопутствующий алкоголизм), послеоперационной анемии — 6% [5]. В более ранней работе H. Peeters и соавт. [11], когда диагностические возможности были ограничены и авторы опирались на отсутствие эффекта от препаратов железа как важнейший дифференциально-диагностический критерий, приводятся более впечатляющие показатели: 77% за счет АХЗ против 23% вследствие ЖДА.

Таким образом, ведущими по механизму развития АС при РА являются АХЗ и ЖДА. Вклад иных причин в структуру анемии при РА оказывается куда более скромным. Помимо перечисленных витамин В<sub>12</sub>-дефицитных состояний, гипотиреоза, гемобластозов, алкоголизма, имеются сообщения о дефиците фолиевой кислоты [12], о побочном действии лекарственных препаратов, в том числе метотрексата, сульфасалазина — за счет предполагаемого влияния на метаболизм фолиевой кислоты [13], D-пеницилламина [14], лефлюномида [15], а также о развитии миелодиспластического синдрома [16], аутоиммунной гемолитической анемии [17].

АХЗ впервые описана в 30-х годах прошлого столетия и более полно охарактеризована Cartwright и Wintrobe в 50-х годах (цитируется по [18]). АХЗ представляет собой гипопролиферативную анемию, развивающуюся в ответ на хроническую инфекцию, воспаление или опухолевое заболевание.

**Патогенез.** АХЗ — наиболее часто встречающийся вид анемии у госпитализированных больных во всем мире, представляет собой гетерогенное нарушение и встречается у пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе инфекционной природы, при РА и другой аутоиммунной патологии, злокачественных новообразованиях, хронической сердечной недостаточности, а также хронической почечной недостаточности (некоторыми авторами последняя разновидность анемии рассматривается вне рамок АХЗ). Несмотря на свою гетерогенную природу, подразумевающую участие в патогенезе таких факторов, как сниженный ответ костного мозга в виде эритропоэза, сокращенная продолжительность жизни эритроцитов, ведущим механизмом развития АХЗ считается иммунная активация в виде системного воспаления (отсюда распространенное название «анемия воспаления») с повышенной продукцией воспалительных цитокинов и нарушенным метаболизмом железа. Позднее получены убедительные данные о важной роли гепсидина в гомеостазе железа и патогенезе АХЗ.

Гепсидин — циркулирующий 25-аминокислотный пептид, синтезируемый главным образом гепатоцитами, получил свое название от сокращенных английских терминов hepatic bactericidal protein и первоначально идентифицирован в моче как антимикробный пептид [19]. Гепсидин контролирует степень аб-

сорбции пищевого железа в тонкой кишке, а также высвобождение железа из макрофагов и гепатоцитов в плазму (повышенная продукция гепсидина затрудняет транспорт железа из клетки и тем самым снижает уровень сывороточного железа и наоборот) [19—22]. Свою функцию по регулированию гомеостаза железа гепсидин осуществляет посредством связывания и разрушения ферропортина — единственного известного транспортного белка, осуществляющего чресклеточный экспорт железа и располагающегося на клеточной мембране энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов [21, 22].

В свою очередь синтез гепсидина регулируется несколькими факторами: 1) содержанием железа в сыворотке крови (гиперферремия приводит к увеличенной продукции гепсидина и последующему снижению абсорбции микроэлемента на уровне кишечника и снижению поступлению в кровотоки ионов железа из тканевых депо, что в конечном итоге защищает организм от избыточной аккумуляции железа; напротив, гипоферремия подавляет продукцию гепсидина и тем самым увеличивает всасывание железа в тонкой кишке, стимулирует поступление ионов железа из гепатоцитов и макрофагов в системный кровоток); 2) стимуляторы эритропоэза (прежде всего эритропоэтины — Эпо), а также гипоксия подавляют продукцию гепсидина (физиологическая роль этого явления состоит в том, чтобы в условиях усиленного эритропоэза обеспечить адекватное увеличение поступления железа в костный мозг); 3) воспаление и инфекционные заболевания увеличивают продукцию гепсидина посредством повышенного высвобождения целого ряда воспалительных цитокинов, среди которых ключевая роль отводится интерлейкину-6 (ИЛ-6). При этом происходит перераспределение железа внутри организма — его запасы оказываются адекватными или даже избыточными в тканевых депо, прежде всего клетках ретикулоэндотелиальной системы, в то же время уровень циркулирующего железа, доступного для синтеза гемоглобина, существенно снижен (образно говоря, «голод среди изобилия»). Последнее обстоятельство — наличие функционального дефицита железа является признаком, отличающим от истинной ЖДА, при которой запасы железа снижены как в кровотоке, так и в макрофагах [21]. Важно отметить, что в условиях системного воспаления продукция гепсидина, регулируемая ИЛ-6, перестает реагировать на уровень циркулирующего железа [19].

Какова физиологическая роль провоцируемой воспалением гипоферремии? Высказывается предположение, что секвестрирование железа защищает макроорганизм от целого ряда инвазивных патогенных микроорганизмов, нуждающихся для своего роста в адекватном поступлении железа [23].

Стоит добавить, что при анемии на фоне хронической болезни почек (ХБП) по мере прогрессирования дисфункции почек уровень гепсидина повышается вследствие снижения клиренса гепсидина вне зависимости от состояния воспалительного статуса [19].

**Лабораторная диагностика и дифференциальная диагностика АХЗ.** АХЗ чаще всего носит нормоцитарный, нормохромный и гипопролиферативный характер, по степени выраженности являясь легкой или умеренной [18, 19], хотя наслоение абсолютного или относительного дефицита железа способно привести к появлению микроцитоза и гипохромии, что существенным образом затрудняет проведение дифференциального диагноза природы АС.

По мнению M. Muñoz и соавт. [24], диагноз АХЗ может быть выставлен при наличии: 1) признаков хронического воспаления (например, повышенном уровне С-реактивного белка); 2) снижения содержания гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин; 3) сниженном уровне насыщения трансферрина (TSAT) <20% при нормальном или повышенном уровне ферритина в сыворотке (>100 нг/мл) или соотношении растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) к логарифму ферритина (sTfR/log ferritin) <1.

В качестве комментария следует отметить, что уровень ферритина в сыворотке, являясь одним из наиболее точных лабораторных показателей, отражающих тканевые запасы железа в организме, может повышаться под влиянием иммунной активации (как «белок острой фазы»), поэтому при воспалении нормальный

## Изменения уровня биомаркеров обмена железа при ЖДА, АХЗ и их комбинации (по [25] с добавлениями)

Биомаркер	ЖДА	АХЗ	ЖДА + АХЗ
Сывороточное железо	↓	↓	↓
Ферритин	↓	Не изменен/↑	↑
sTfR	↑	Не изменены	Не изменены/↑
Отношение sTfR/log ferritin	↑↑ (>2)	Не изменено (<1)	↑ (>2)
Трансферрин	↑	↓/Не изменен	↓/Не изменен
Насыщение трансферрина	↓	↓	↓
Воспалительные цитокины	Не изменены	↑	↑

Примечание. ↑ — легкое увеличение; ↓ — легкое снижение; ↑↑ — значительное увеличение.

уровень ферритина не исключает одновременное развитие ЖДА (требуется дополнительное определение насыщения трансферрина, в ряде случаев — концентрации растворимых рецепторов трансферрина), а при изолированной АХЗ уровень ферритина оказывается выше 100 нг/мл [24, 25].

Концентрация sTfR определяется главным образом интенсивностью эритропоэза и потребностью в железе (чем выше тот и другой показатели, тем выше sTfR). В связи с этим sTfR повышается при ЖДА, а также тех видах АС, при которых усилен эритропоэз — при гемолитических анемиях, талассемии и др. Концентрация sTfR в отличие от ферритина не увеличивается в ответ на воспалительные стимулы, поэтому уровень sTfR остается в пределах нормы при изолированной АХЗ, но может оказаться повышенным при сочетании АХЗ и ЖДА. Необходимо отметить, что нормальные уровни sTfR еще не являются полностью стандартизированными и очень сильно зависят от набора используемых реактивов. Кроме того, в условиях проведения дифференциальной диагностики между АХЗ, ЖДА и их сочетанием более чувствительным тестом оказывается соотношение sTfR/log ferritin, поскольку даже незначительное снижение уровня ферритина от исходного, в том числе не выходящее за границы нормы, сопровождается отчетливым повышением уровня sTfR, в результате отношение sTfR/log ferritin позволяет уловить даже эти небольшие изменения параметров [25]. Сочетанное применение 3 показателей — уровня ферритина сыворотки, растворимых рецепторов трансферрина и индекса sTfR/log ferritin, по данным В. Skikne и соавт. [26], у больных с хроническими заболеваниями, позволяющими предположить как АХЗ, так и ЖДА, способствовало повышению выявления ЖДА с 41% (на основании исследования одного лишь ферритина) до 92%.

При изолированной ЖДА без сопутствующих признаков воспаления анемия носит микроцитарный (сниженный эритроцитарный индекс MCV), гипохромный (снижены MCH, MCHC) характер, с уровнем ферритина в сыворотке крови <30 нг/мл, TSAT <20%. Уровень железа в сыворотке снижен, общая железосвязывающая способность сыворотки повышена. Уровень sTfR высокий или очень высокий, однако их определение для диагностики «ЖДА в чистом виде» обычно не требуется.

Самыми сложным для интерпретации результатов являются случаи, когда уровень ферритина в сыворотке находится в диапазоне от 30 до 100 нг/мл, так как подобные случаи могут отражать как комбинацию АХЗ и ЖДА, так и изолированную АХЗ [24, 27]. Сочетание АХЗ и истинной ЖДА следует предполагать при наличии: 1) хронического воспаления; 2) снижения содержания гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин; 3) сниженного насыщения трансферрина (<20%), уровня ферритина в сыворотке 30—100 нг/мл и соотношения sTfR/log ferritin >2.

Характерные изменения важнейших биохимических маркеров и алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и их сочетания суммированы в **таблице** и на **рисунке**.

Очевидно, что весьма перспективным и заманчивым в сложных случаях диагностики АХЗ, в том числе при РА, является определение гепсидина в сыворотке (определение гепсидина в моче менее оправдано, так в значительной степени зависит от функционального состояния почек). При АХЗ следует ожидать

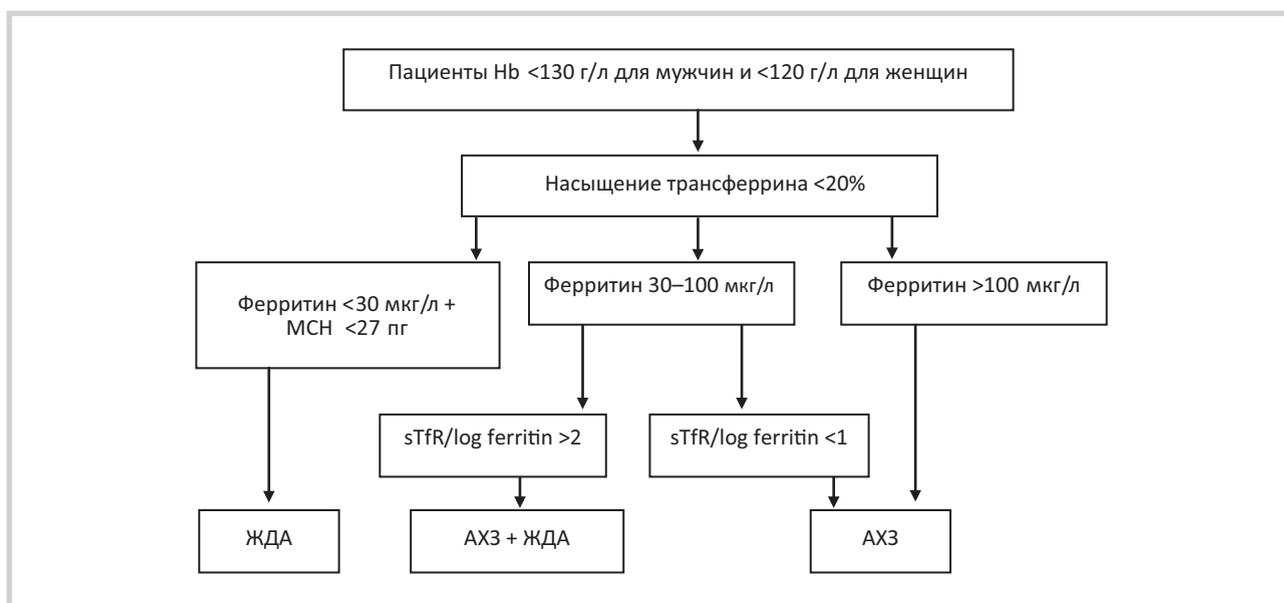
повышение уровня гепсидина, при ЖДА — отчетливое снижение, при их сочетании — нормальный уровень [20]. Примером успешного применения методики определения гепсидина в сыворотке может служить работа S. van Santen и соавт. [9], которые при обследовании 106 больных с РА и различными вариантами анемии показали, что уровень гепсидина в плазме <2,4 нмоль/л (авторы опирались на определение гепсидина-25) позволяет с чувствительностью 89% и специфичностью 88% провести дифференциальный диагноз между сочетанием ЖДА+АХЗ и чистой АХЗ [9]. Однако в процессе исследования выяснилось, что имеется несколько проблематичных моментов, которые предстоит решить при дальнейшем изучении данного вопроса: 1) существуют по меньшей мере 3 изоформы гепсидина — гепсидин-25, гепсидин-22 и гепсидин-20, окончательно неизвестно клиническое значение их суммарного определения или определения в отдельности и какими методами; 2) приблизительно 90% циркулирующего гепсидина связано с  $\alpha_2$ -макроглобулином, при этом остается неясным, следует ли определять общее количество гепсидина, а также уровень несвязанного гепсидина и какими методами; 3) имеет ли смысл измерять уровень прогепсидина; 4) еще одной проблемой является существенные суточные колебания уровня гепсидина в крови (снижение в утренние и повышение в вечерние часы), а также зависимость результатов исследования от количественного поступления диетического железа [19].

**Подходы к терапии анемии при РА.** С учетом того, что ведущими причинами АС при РА являются АХЗ с или без ЖДА, можно выделить основные пункты в лечении АС при РА: 1) лечение основного заболевания; 2) восполнение запасов железа при их дефиците; 3) применение рекомбинантных Эпо при недостаточном эффекте; 4) в исключительных случаях гемотрансфузии; 5) заманчивым и перспективным является создание препаратов, воздействующих на ось гепсидин—ферропортин.

Накоплено множество доказательств возможности патогенетической терапии РА и других воспалительных артропатий (в особенности с использованием генно-инженерных биологических препаратов) повышать уровень гемоглобина (инфликсимаб + метотрексат, голимумаб + метотрексат, тоцилизумаб как в качестве монотерапии, так и в сочетании с синтетическими «базисными» средствами, янус-киназный ингибитор тофацитиниб и др.) [28—32].

При наличии истинного железodefицитного компонента АС у больных РА разумно применение препаратов железа, при этом у ряда больных более предпочтительным может оказаться внутривенный путь введения с учетом ухудшения кишечного всасывания железа под влиянием гепсидина и не всегда хорошей переносимости пероральных форм. Однако неоспорим тот факт, что пероральные препараты железа существенно дешевле, удобны в применении и выглядят в глазах врача общей практики «менее опасными» и более понятными в выборе дозы [33]. Поскольку лабораторная диагностика железodefицитного компонента АС при РА не всегда доступна, то некоторые авторы допускают оправданность тактики по первоначальной попытке назначения препаратов железа внутрь при анемии у больных с АХЗ.

Необходимо учитывать, что даже у пациентов с «чистой АХЗ» назначение препаратов железа способно дать эффект за



Алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и их комбинации (по [24]).

счет коррекции функционального дефицита железа, в том числе у больных, которым было назначено лечение рекомбинантными формами Эпо (функциональный дефицит железа в этих случаях может служить одной из причин резистентности к Эпо). В пользу функционального дефицита железа на фоне АХЗ может свидетельствовать сниженное насыщение трансферрина при уровне ферритина в сыворотке  $>100$  мкг/л (от 100 до 300 мкг/л, а возможно, и до 500 мкг/л); во всяком случае именно такой точки зрения придерживаются эксперты в отношении анемии при ХБП [34]. Сообщается об убедительном эффекте и хорошей переносимости сахара железа внутривенно (назначенного 40 больным с РА в виде монотерапии, 30 больным с РА в дозе 200 мг в неделю в сочетании с рекомбинантным Эпо) [35, 36].

Теоретическим обоснованием назначения препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), являются ослабленная реакция увеличения продукции Эпо в ответ на снижение уровня гемоглобина при АХЗ, а также развивающаяся эритрорезистентность клеток — предшественников красного ростка. В исследовании Н. Peeters и соавт. [37] с участием 70 больных с активным РА и АХЗ и длительностью наблюдения 54 нед Эпо назначался в начальной дозе 240 ед/кг 3 раза в неделю подкожно, в дальнейшем доза корректировалась в зависимости от ответа, препараты железа назначались при снижении уровня ферритина  $<50$  мкг/л. На фоне терапии уровень гемоглобина достоверно вырос со 112 до 134 г/л в пределах 6 нед терапии, в дальнейшем дозу Эпо удалось уменьшить в среднем до 240 ед/кг 1 раз в неделю. Примечательно, что в группе Эпо наблюдалось достоверное улучшение показателей клинической и лабораторной активности РА, что может свидетельствовать о плейотропных эффектах Эпо.

В 2013 г. опубликован Кохрановский обзор по эффективности ПСЭ при анемии у больных РА. Авторы посчитали достойными анализа 3 рандомизированных исследования с общим числом пациентов 133 (в 2 исследованиях применялось подкожное введение Эпо, в одном — внутривенное; длительность от 8 до 52 нед). В 2 исследованиях зарегистрировано достоверное увеличение уровня гемоглобина, в одном (8-недельном) различия с плацебо оказались недостоверными. Сделан вывод о неоднозначности результатов лечения и необходимости проведения независимых исследований, отвечающих современному дизайну, с большим числом пациентов [38].

Безусловно, не могут не смущать накопленные к настоящему времени данные (полученные главным образом у онкологиче-

ских больных, а также пациентов с ХБП), свидетельствующие о способности Эпо провоцировать повышение артериального давления, увеличивать риск развития тромбозов, инсультов, сердечно-сосудистых осложнений, в том числе летальных исходов, а также вызывать повышенную склонность к рецидиву злокачественных опухолей определенной локализации. В связи с этим по аналогии с рекомендациями по применению ЭСП у онкологических больных и пациентов с ХБП при назначении Эпо у больных с АХЗ предпочтение следует отдавать минимально эффективным дозам, позволяющим избежать гемотрансфузии, но при этом не допускать повышения уровня гемоглобина выше 120 г/л [33, 39, 40].

Совершенно очевидно, что вопрос о гемотрансфузиях при АХЗ в целом и РА в частности может обсуждаться лишь в случаях угрожающих жизни ситуаций, когда иные подходы терапии не дают желаемого эффекта в силу множества осложнений, главным образом долгосрочного характера (риск инфицирования, аллоиммунизации, перегрузки железом) [33].

Наконец, весьма перспективными представляются экспериментальные исследования в отношении веществ, способных влиять на ось гепсидин—ферропортин, поскольку, по современным представлениям, именно повышенная продукция гепсидина, разрушающего ферропортин, являются ведущим моментом в патогенезе АХЗ. В лечении АХЗ обсуждаются прямые антагонисты гепсидина, ингибиторы продукции гепсидина, агонисты/стабилизаторы ферропортина [21].

В заключение следует отметить, что существует и крайняя точка зрения, согласно которой АХЗ — исключительно адаптационная реакция организма, благоприятная по своей сути, и следовательно лечения не требует, во всяком случае, варианты легкой и умеренной степени выраженности [18].

С нашей точки зрения, большинство больных с АХЗ, действительно, не нуждаются в применении ПСЭ (тем более, гемотрансфузий), и важнейшим компонентом лечения таких пациентов является терапия основного заболевания. Вместе с тем при наличии признаков абсолютного или функционального дефицита железа у больных с умеренной и тяжелой анемией следует рассмотреть вопрос о назначении препаратов железа (внутри или внутривенно), а в отсутствие ответа или при недостаточном эффекте обсудить назначение рекомбинантных Эпо, не допуская при этом повышения уровня гемоглобина выше 120 г/л.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2010;5(4):286-291.
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907-927.
- Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med*. 2009;29(3):189-193.
- Moller B, Scherer A, Forger F, Villiger PM, Finckh A. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):691-696.
- Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, Rynne M, Hamilton J, Kelly CA. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J*. 2011;87(1031):596-560.
- Furst DE, Chang H, Greenberg JD, Ranganath VK, Reed G, Ozturk ZE, Kremer JM. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):560-566.
- Han C, Rahman MU, Doyle MR, Bathon JM, Smolen J, Kavanaugh A, Westhovens R, St Clair EW, Baker D, Bala M. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2177-2182.
- Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl. 7A):50S-57S.
- van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CM, van Riel PL, van Ede AE, Swinkels DW. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3672-3680.
- Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):131-137.
- Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, Ramdin HS, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(3):162-168.
- Vreugdenhil G, Wognum A.W, van Eijk HG, Swaak AJ. Anemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(2):93-98.
- Prouse PJ, Shawe D, Gumpel JM. Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6559):1407.
- Ramselaar AC, Dekker AW, Huber-Bruning O, Bijlsma JW. Acquired sideroblastic anaemia after aplastic anaemia caused by D-penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(2):156-158.
- Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A. Pancytopenia, including macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):436-440.
- Tsuji T, Yamasaki H, Tsuda H. Successful treatment with cyclosporine for myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia following rheumatoid arthritis. *Rinsho Ketsueki*. 2010;51(6):427-432.
- Lehmann P, Hartung W, Ehrenstein B, Schölmerich J, Fleck M. Rheumatoid arthritis and autoimmune hemolysis: B-cell depletion for remission induction in a patient with rheumatoid arthritis and cold agglutinin disease. *Z Rheumatol*. 2010;69(6):557-560.
- Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ*. 2008;179(4):333-337.
- D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res*. 2013;48(1):10-15.
- Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 2013;50(3):232-238.
- Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol*. 2012;87(4):392-400.
- Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica*. 2013;98(11):1667-1676.
- Erin E. Johnson E.E., Wessling-Resnick M. Iron metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect*. 2012;14(3):207-216.
- Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):287-296.
- Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *J Blood Med*. 2013;4:11-22.
- Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86(11):923-927.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):1011-1023.
- Doyle MK, Rahman MU, Han C, Han J, Giles J, Bingham CO 3rd, Bathon J. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures — a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):123-131.
- Furst DE, Kay J, Wasko MC, Keystone E, Kavanaugh A, Deodhar A, Murphy FT, Magnus JH, Hsia EC, Hsu B, Xu S, Rahman MU, Doyle MK. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1845-1855.
- Song SN, Iwahashi M, Tomosugi N, Uno K, Yamana J, Yamana S, Isobe T, Ito H, Kawabata H, Yoshizaki K. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R141.
- Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M, Furu M, Ito H, Terao C, Yamamoto K, Yamamoto W, Matsuo T, Mori M, Ohmura K, Kawabata H, Mimori T. Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(5):e98202.
- Ni H, Moe S, Myint KT, Htet A. Oral janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *ISRN Rheumatol*. 2013;2013:357904.
- Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol*. 2011;154(3):289-300.
- Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving

- Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. 2013;28(6):1346-1359.
35. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2430-2436.
36. Chen WS, Liu CY, Lee HT, et al. Effects of intravenous iron saccharate on improving severe anemia in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):469-477.
37. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJ. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomized placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(10):739-744.
38. Martí-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH, Solà I, Simancas-Racines D. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD000332. doi:10.1002/14651858.
39. Jelkman W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(5):302-329.
40. Cullis J. Anaemia of chronic disease. *Clin Med*. 2013;13(2):193-196.

Поступила 08.04.2015