

73. Krishna R.P., Singh R.K., Ghoshal U.C. Recurrent lower gastrointestinal bleeding from idiopathic ileocolonic varices: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2010; 4: 257—8.
74. Andrabi S.I., Ahmad J., Clements W.B. Ectopic varices leading to occult haemorrhage in portal hypertension: a surgical quandary. *N. Z. Med. J.* 2008; 121 (1275): 65—70.
75. Sato T., Yamazaki K., Akaike J., Toyota J., Karino Y., Ohmura T. et al. Transverse colonic varices successfully treated with endoscopic procedure. *Clin. J. Gastroenterol.* 2008; 1 (2): 52—5.
76. Misra S.P., Dwivedi M. Ligation of a bleeding colonic varix using an upper gastrointestinal endoscope. *Endoscopy.* 2006; 38 (6): 657—8.
77. Allgaier H.P., Ochs A., Haag K., Hauenstein K.H., Tittor W., Rössle M. et al. Recurrent bleeding from colonic varices in portal hypertension. The successful prevention of recurrence by the implantation of a transjugular intrahepatic stent-shunt (TIPS). *Dtsch. Med. Wschr.* 1995; 120 (51—52): 1773—6.
78. Anan A., Irie M., Watanabe H., Sohma T., Iwata K., Suzuki N. et al. Colonic varices treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration in a cirrhotic patient with encephalopathy: a case report. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63 (6): 880—4.
79. Pennick M.O., Artioukh D.Y. Management of parastomal varices: who re-bleeds and who does not? A systematic review of the literature. *Tech. Coloproctol.* 2013; 17 (2): 163—70.
80. Wiesner R.H., LaRusso N.F., Dozois R.R., Beaver S.J. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1986; 90 (2): 316—22.
81. Choi J.W., Lee C.H., Kim K.A., Park C.M., Kim J.Y. Ectopic varices in colonic stoma: MDCT findings. *Korean J. Radiol.* 2006; 7 (4): 297—9.
82. Handschin A.E., Weber M., Weishaupt D., Fried M., Clavien P.A. Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography for visualization of ectopic varices. *Dis. Colon Rect.* 2002; 45 (11): 1541—4.
83. Spier B.J., Fayyad A.A., Lucey M.R., Johnson E.A., Wojtowycz M., Rikkers L. et al. Bleeding stomal varices: case series and systematic review of the literature. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6 (3): 346—52.
84. Kwok A.C., Wang F., Maher R., Harrington T., Ganadha S., Hugh T.J. et al. The Role of minimally invasive percutaneous embolisation technique in the management of bleeding stomal varices. *J. Gastrointest. Surg.* 2013; 17 (7): 1327—30.
85. Saad W.E., Saad N.E., Koizumi J. Stomal varices: management with decompression TIPS and transvenous obliteration or sclerosis. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 16 (2): 126—34.
86. Yao D.H., Luo X.F., Zhou B., Li X. Ileal conduit stomal variceal bleeding managed by endovascular embolization. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (44): 8156—9.

Поступила 17.12.13  
Received 17.12.13

© ГАЛУШКО Е.А., 2014

УДК 616.155.194-06:616.72-002.77-039]:547.964.4

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕПСИДИНА ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Галушко Е.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

*Частота анемии у больных ревматоидным артритом (РА) по разным данным колеблется от 30 до 70%, а на первом году заболевания выявляется в 25% случаев. В целом, анемия при РА классифицируется как анемия хронического заболевания (АХЗ). Патогенез АХЗ мультифакторный, и в его основе лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикуло-эндотелиальной системы вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. Ведущим патогенетическим фактором является нарушение обмена железа. Среди цитокинов, участвующих в патогенезе АХЗ, ключевую роль отводят интерлейкину-6, повышающему продукцию в печени острофазового белка-гепсидина. В этой связи ключевое значение приобретает определение уровня сывороточного гепсидина при РА, который может применяться для дифференциальной диагностики характера анемического синдрома у больных РА и определять выбор и эффективность проводимой базисной терапии. В последние годы появились данные о выраженном эффекте тоцилизумаба (ингибитора рецепторов интерлейкина-6), продемонстрировавшие не только устойчивое клиническое улучшение и благоприятный профиль эффективности/безопасности нового терапевтического подхода, но и влияние на уровень гемоглобина и утомляемость у больных РА.*

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит; анемия; гепсидин.

### THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF HEPCIDIN DETECTION IN THE PATIENTS WITH ANEMIA AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Galushko E.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

*The prevalence of anemia in patients with rheumatoid arthritis (RA) varies from 30 to 70%. 25% of the cases are diagnosed within 1 year after onset of the disease. On the whole, anemia in RA is described as anemia of a chronic disease (ACD). Pathogenesis of ACD is a multifactor process underlain by an immune mechanism: cytokines and cells of the reticuloendothelial system cause changes in iron homeostasis, proliferation of erythroid precursors, erythropoietin production and lifespan of erythrocytes. The key pathogenetic factor is disordered iron metabolism. IL-6 increasing hepatic production acute-phase protein (hepcidin) is the most important cytokine involved in ACD pathogenesis. Hence the necessity to measure its serum level for differential diagnostics of anemic syndrome in patients with RA and the choice of effective basal therapy. Recent data on the therapeutic potency of tocilizumab (IL-6 receptor inhibitor) demonstrate not its safety and sustainable beneficial clinical effect in combination with the favourable action on hemoglobin profile and reduction of fatigue.*

*Key words:* rheumatoid arthritis; anemia; hepcidin.

Анемия — наиболее часто встречающееся в практике врача любой специальности заболевание системы крови, характеризующееся уменьшением количества

эритроцитов и/или содержания гемоглобина в единице объема крови [1, 2], т. е. либо абсолютным уменьшением эритроцитарной массы, либо ее функциональной

недостаточностью из-за сниженного содержания гемоглобина в каждом отдельном эритроците. Критериями ВОЗ для диагностики анемии считают показатели уровня гемоглобина у женщин ниже 120 г/л, у мужчин ниже 130 г/л [3].

Часто анемия является лишь симптомом какого-либо заболевания. От эффективного лечения анемии зависят нормализация состояния больного [1, 4—6], восстановление его работоспособности [7—10], а также успех в лечении других заболеваний [11—13]. Длительно существующая хроническая анемия приводит к гипоксии тканей, что ведет к ухудшению прогноза, особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов риска (ишемическая болезнь сердца, заболевания легких, хронические заболевания почек) [6, 14, 15].

Анемия является одним из наиболее частых гематологических нарушений у больных ревматоидным артритом (РА), и частота ее, по разным данным, колеблется от 30 до 70% [1, 5, 10, 13], а на первом году заболевания выявляется в 25% случаев [16—18]. По данным НИИР им. В.А. Насоновой РАМН, анемия у больных РА, находившихся на стационарном лечении, диагностировалась в 50% случаев [19].

В целом анемия при РА классифицируется как анемия хронического заболевания — АХЗ (анемия воспаления, цитокининдуцированная анемия). Патогенез АХЗ мультифакторный, и в его основе лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [20—22]. Последовательными звеньями этого механизма являются активация аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток (CD3+) и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины — интерферон  $\gamma$  (Т-клетки), фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 10 (моноциты-макрофаги) [23, 24]. Поэтому клинические проявления и степень АХЗ во многом зависят от тяжести основного заболевания [1, 25]. Доказано, что анемия при РА сопровождается более высокой воспалительной активностью заболевания и выраженными симптомами полиартрита [26, 27]. Предполагают, что стойкая анемия у больных РА наряду с лимфаденопатией и постоянно высоким сывороточным уровнем С-реактивного белка (СРБ) указывает на риск развития такого серьезного осложнения, как АА-амилоидоз с поражением почек [1, 5].

По современным данным, ведущим патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушение обмена железа [1, 28, 29]. Характерной чертой этого типа анемии в отличие от железодефицитной анемии (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 костно-мозговые макрофаги, т. е. развивается так называемый феномен нарушения утилизации железа [23].

Дисрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей недостаточности доступного для эритроидных предшественников железа, ослаблению пролиферации этих клеток вследствие негативного влияния на них нарушения биосинтеза гема [30]. В эксперименте показано, что при введении мышам именно провоспалительного цитокина ИЛ-6, а не ФНО $\alpha$  и ИЛ-1, развиваются гипоферремия и анемия, которые сопровождаются повышением цитокининдуцируемого синтеза ферритина — основного белка, отражающего запасы железа [31, 32].

В норме в процессе регуляции метаболизма железа принимает участие ряд белков, которые контролируют всасывание железа из пищи в тонкой кишке и рециркуляцию железа из макрофагов. Белки, ответственные за метаболизм железа, экспрессируются в соответствии с потребностями организма в железе. В настоящее время открыто около 20 регуляторных молекул, контролирующих этот сложный высокоорганизованный процесс [1, 18, 30, 33]. В последние годы широко обсуждается роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа [34—37].

Гепсидин, богатый цистеином полипептид, синтезируется главным образом гепатоцитами и экскретируется почками. Впервые гепсидин был выделен из мочи, а в дальнейшем — также и из плазмы. Гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника — прогепсидина, который находится в плазме [33, 37]. Необычной чертой молекулы гепсидина является наличие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами, что служит характерным химическим признаком стрессовой ситуации и может иметь высокую реактивность. Отмечено, что уровень гепсидина в моче при развитии системной инфекции повышается в 100 раз и более [34], 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 значениями отклонения показателей от нормы обмена железа и в некоторых случаях связаны с анемией [30, 37, 38].

Связь между гепсидином, ИЛ-6 и метаболизмом железа была впервые показана С. Pigeon и соавт. [31], которые доказали, что в результате действия именно ИЛ-6 повышается продукция в печени острофазового белка гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке. Биосинтез острофазных белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но ИЛ-6 отводит особую роль «гепатоцитактивирующего фактора», регулирующего гемопоэз [27, 36, 39].

Е. Nemeth и соавт. [35, 36] исследовали уровень гепсидина и ряда цитокинов у добровольцев при воспалении, вызванном введением липополисахаридов. Выяснилось, что через 3 ч после введения агента воспаления происходит увеличение значений провоспалительного цитокина — ИЛ-6, а уже через 6 ч определяются пик экспрессии гепсидина и снижение уровня железа в сыворотке крови. Изменение концентрации других цито-

кинов было непродолжительным и быстро возвращалось к норме, хотя одномоментно резко повышались уровни интерферона, ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ .

**Роль гепсидина в диагностике анемии у больных ревматоидным артритом.** За последнее время была проведена серия исследований, касающихся определения уровня гепсидина при различных заболеваниях [33, 34, 38, 40, 41]. Так, например, при лимфопролиферативных и инфекционных заболеваниях уровень гепсидина значительно превышает норму, однако у каждого больного выявляются эпизоды и резкого уменьшения его содержания в сыворотке. Авторы предполагают, что эти изменения связаны с активацией макрофагальной системы, поскольку у этих больных резко повышены значения ферритина [33, 38]. Эти результаты подтверждают данные о том, что гепсидин регулирует не только метаболизм железа, но его повышение в сыворотке крови при хроническом воспалении — одно из проявлений острофазового ответа.

В проведенном в НИИР им. В.А. Насоновой РАМН пилотном исследовании [42] установлено, что у больных РА ( $n = 76$ ) вне зависимости от наличия анемии показатели сывороточного прогормона гепсидина (рис. 1) повышены по сравнению с таковыми у здоровых доноров, что совпадает с данными литературы [5, 33, 38—40, 44]. У пациентов с АХЗ уровень гепсидина, как и ожидалось, достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал норму. У больных РА с верифицированной ЖДА, несмотря на высокую активность воспалительного процесса, наоборот, выявлялось значительное снижение концентрации гепсидина в сыворотке крови, что вполне объяснимо с точки зрения роли гепсидина в метаболизме железа и стремления организма восполнить его запасы для обеспечения нормального процесса синтеза гемоглобина.

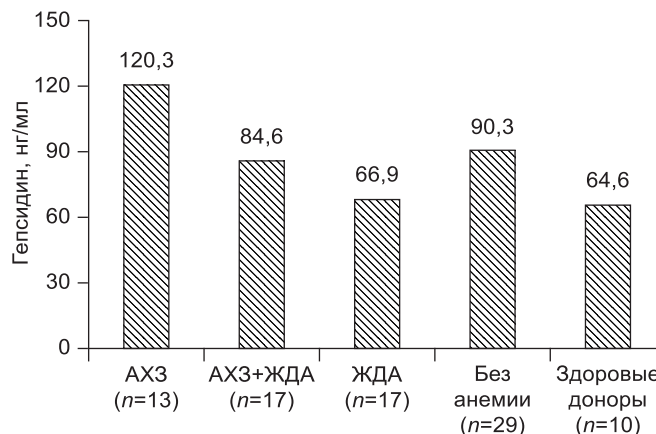
При АХЗ отмечена очень высокая воспалительная активность РА (DAS28  $6,6 \pm 1,1$  балла), характеризующаяся значительным повышением уровня СРБ и ферритина сыворотки, а также наиболее высоким уровнем исследуемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6; ФНО $\alpha$ ) и биомаркеров РА: антител к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидного фактора. Только у больных с изолированной АХЗ получена четкая корреляционная связь между уровнем гепсидина и ИЛ-6 ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ), а корреляций с другими цитокинами не выявлено, что согласуется с данными других исследований [39, 43]. При смешанном генезе анемии (ЖДА + АХЗ) и у больных РА без анемии такой взаимосвязи не отмечено. Учитывая взаимодействия между ИЛ-6 и гепсидином при АХЗ, видимо, можно представить следующую схему: концентрация ИЛ-6 как основного провоспалительного маркера резко повышается при воспалении, что приводит к индукции гепсидина гепатоцитами. Гепсидин блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к гипoferремии и в дальнейшем к анемии. К тому же повышенная экспрессия гепсидина играет псевдозащитную роль: блокируя абсорбцию железа из кишечника, гепсидин подавляет пролифератив-

ные процессы и эритропоэз, способствуя прогрессированию анемии, а высокая продукция ИЛ-6 индуцирует синтез гепсидина на высоком уровне [33, 43]. Вероятно, все это угнетает нормальную выработку эритропоэтина, что поддерживает анемию и способствует персистенции воспаления.

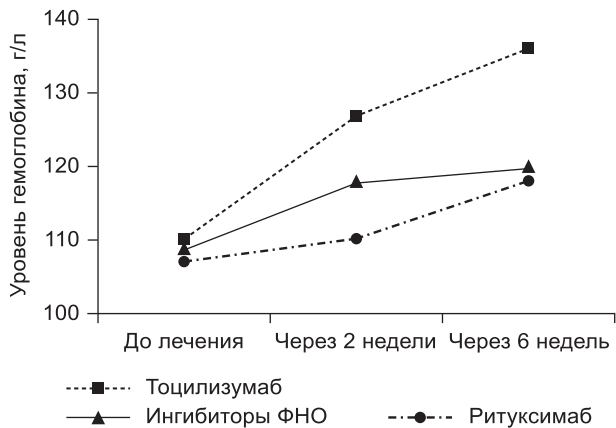
Таким образом, анализ данных литературы [27, 37, 41, 43] и результатов проведенного исследования [42] доказывает важную роль ИЛ-6 и гепсидина в возникновении анемии при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при РА. В последние годы в литературе обсуждается предположение, что определение сывороточного гепсидина может применяться и для дифференциальной диагностики характера анемического синдрома у больных РА. Это имеет важное практическое значение: неправильная трактовка состояния пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений.

**Подходы к лечению больных ревматоидным артритом с анемией.** Терапией выбора при АХЗ является лечение основного хронического заболевания, обусловившего развитие анемии [1, 5, 56]. До последнего времени в литературе не было однозначных указаний на то, при каких показателях гемоглобина крови у больных РА следует начинать лечение или профилактические мероприятия и какому методу отдавать предпочтение.

В настоящее время стратегию лечения АХЗ при РА связывают с применением тоцилизумаба — первого и единственного блокатора эффектов ИЛ-6 [44, 45], а следовательно, и антагониста гепсидина, который разрешен к применению при заболеваниях у человека. Ингибирующее влияние тоцилизумаба на сигнальный путь, опосредованный мИЛ-6Р, способен преодолеть задержку железа в РЭС и эффективно стимулировать эритропоэз при воспалении [46, 47]. Данные рандомизированных плацебоконтролируемых исследований тоцилизумаба, включавших более 3000 больных РА, продемонстрировали не только устойчивое клиническое улучшение и благоприятный профиль эффективности/безопасности нового терапевтического подхода,



**Рис. 1. Концентрация сывороточного прогормона гепсидина в зависимости от характера анемии у больных РА.**



**Рис. 2. Динамика уровня гемоглобина у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом и другими ГИБП.**

но и влияние на уровень гемоглобина и утомляемость у больных РА [48—54]. В дальнейшем быстрое действие тоцилизумаба (в течение 2—4 нед после первой инфузии препарата) продемонстрировано и в серии открытых исследований, касающихся его применения в реальной клинической практике у больных РА [55—58], в том числе в российском исследовании ЛОРНЕТ [59—62].

Данные метаанализов рандомизированных плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют о сходной эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при РА в течение 6—12 мес терапии, однако сравнения скорости купирования анемии и влияния разных видов патогенетической терапии РА на концентрацию гепсидина — ключевого регулятора метаболизма железа, ответственного за развитие АХЗ, до сих пор в России не проводили. Это послужило основанием для проведения пилотного исследования, в ходе которого была оценена эффективность лечения анемии на фоне двух инфузий препарата тоцилизумаб в сравнении с инфликсимабом и ритуксимабом. С учетом изложенного выше патогенеза АХЗ у всех больных до начала лечения и после первой инфузии ГИБП определяли уровень гепсидина в сыворотке крови. В исследование было включено 49 больных РА с анемией, находившихся под наблюдением в НИИР им. В.А. Насоновой РАМН. Подавляющее большинство пациентов — женщины ( $n = 42$ ) среднего возраста ( $45,5 \pm 14,3$  года) с большой продолжительностью болезни (60 [36; 96] мес), серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, имели высокую активность воспалительного процесса (DAS28  $6,4 \pm 1,7$  балла), до начала терапии ГИБП получали различные базисные противовоспалительные препараты, в том числе метотрексат (89%) и глюкокортикоиды (59%) без достаточного терапевтического эффекта. Лечение тоцилизумабом ( $n = 22$ ), инфликсимабом ( $n = 18$ ) и ритуксимабом ( $n = 9$ ) осуществляли по стандартным схемам. Длительность наблюдения составила 6 нед.

После первой инфузии препарата во всех группах (тоцилизумаб и другие ГИБП) отмечена достоверная

положительная динамика основных клинико-лабораторных показателей активности заболевания ( $p < 0,05$  во всех случаях), которая продолжала нарастать ко второй инфузии. Следует отметить, что только тоцилизумаб, обеспечивал у больных более выраженное снижение СОЭ, СРБ и биомаркеров РА, что совпадает с данными других исследований [58, 60, 61].

Исходно средний уровень гемоглобина во всех группах (рис. 2) не различался и составлял 108 г/л для тоцилизумаба, 107 и 106 г/л для других ГИБП ( $p = 0,9$ ). У пациентов с АХЗ, получающих тоцилизумаб, нормализация уровня гемоглобина наблюдалась уже после первой инфузии и сохранялась в течение последующих 6 нед исследования. У больных РА, находившихся на терапии инфликсимабом и ритуксимабом ко 2-й неделе отмечено повышение уровня гемоглобина, однако полного купирования анемии даже к концу 6-й недели в этих группах не отмечено.

После начала лечения в группе больных, получающих 8 мг/кг тоцилизумаба, среднее изменение уровня гемоглобина по сравнению с исходным составило 17 г/л, при лечении ИНФ — 9,2 г/л и лишь 2 г/л в группе больных, получающих РТМ. Такое эффективное и быстрое купирование анемии тоцилизумабом связано с блокированием гепатоцитоактивирующего эффекта ИЛ-6 и, следовательно, с уменьшением продукции острофазового железорегулирующего белка гепсидина.

Проведенный анализ уровня гепсидина в сыворотке крови у больных до начала лечения и после первой инфузии исследуемых препаратов подтвердил, что только тоцилизумаб обеспечивал максимальное снижение концентрации гепсидина ( $p = 0,01$ ), что привело к наибольшему приросту уровня гемоглобина ( $p = 0,023$ ).

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

В 2010 г. опубликовано первое исследование [41], в котором изучено кратко- и долгосрочное влияние тоцилизумаба на уровень гемоглобина и гепсидина у больных с болезнью Кастлемана. Показано, что применение тоцилизумаба привело к быстрому снижению концентрации гепсидина в сыворотке у 5 из 6 пациентов с АХЗ и полному купированию анемии после второй инфузии препарата. В 2013 г. те же авторы [63] провели сравнительный анализ эффективности тоцилизумаба и ингибиторов ФНО $\alpha$  (ИНФ) при анемии у больных РА. Указанное исследование подтвердило ранее полученные нами данные, свидетельствующие о том, что тоцилизумаб эффективнее и быстрее, чем ИНФ, блокирует выработку гепсидина при РА, обеспечивая наибольший прирост уровня гемоглобина уже ко 2-й неделе лечения, и приводит к полному купированию анемии уже ко 2-му месяцу терапии тоцилизумабом. Возможно, полученные данные станут шагом вперед в отношении лечения АХЗ у больных РА, контроль над которой до

## Сведения об авторе:

Галушко Елена Андреевна — д-р мед. наук, зав. уч.-метод. отделом с центром информационных технологий; e-mail: egalushko@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease. *N. Eng. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011—23.
2. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. *Клиническая гематология*. М.: Медицина, 1970.
3. World Health Organization. *Nutritional anaemias: Report of a WHO Scientific Group*. Geneva: World Health Organization; 1968.
4. Wolfe F., Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1516—22.
5. Masson C. et al. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine.* 2011; 78 (2): 131—7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.017.
6. Repping-Wuts H., van Riel P., van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford)*. 2008.
7. Demirjian S.G., Nurko S. Anemia of chronic kidney disease: when normalcy becomes undesirable. *Cleve. Clin. J. Med.* 2008; 75 (5): 353—6.
8. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: Suppl. 1: S182—S238. Erratum, *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 442.
9. 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.
10. 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.
11. 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. and Rheum.* 2004; 50: 1051—65.
12. 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. and Rheum.* 2006; 54: 1075—86.
13. 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.
14. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., Klein H.G., Woodman R.C. 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.
15. 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; 6 (113): 2713—23.
16. 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.
17. 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. and Rheum.* 2004; 50: 3432—43.
18. 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.
19. Муравьев Ю.В., Галушко Е.А., Кашникова Л.Н. Частота анемии при ревматоидном артрите в 1979, 1989 и 1999 годах. *Научно-практич. ревматология*. 2002; 3: 23—6.
20. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003; 101: 4148—54.
21. Goodnough L.T., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000; 96: 823—33.
22. Vojdani A. Antibodies as predictors of complex autoimmune diseases. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21 (2): 279—88.
23. 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.
24. 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; 11.
25. Галушко Е.А. Анемия хронического заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2009; Прил. 3: 70—8.
26. Галушко Е.А., Левина А.А., Муравьев Ю.В. Дифференциальная диагностика характера анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практич. ревматология*. 2003; 3: 23—6.
27. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008; 11: 345—9.
28. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1251—3.
29. 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.
30. 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 (7): 1037—44.
31. 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.
32. Laftah A.H., Ramesh B., Simpson R.J. et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood.* 2004; 103: 3940—4.
33. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа; *Педиатрия*. 2008; 8 (1): 67—75.
34. 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.
35. 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 (7): 2461—3.
36. 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.
37. Ganz T. Heparin in iron metabolism. *Curr. Opin. Hematol.* 2004; 11 (4): 251—4.
38. Abdel-Khalek M.A. et al. Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (10): 2153—9. doi: 10.3899/jrheum.110339.
39. Demirag M., Haznedaroglu S.R., Banu S.K. et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Inter. Med.* 2009; 48: 421—6.
40. 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.
41. 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.
42. Галушко Е.А., Бельский Д.А., Александрова Е.Н. и др. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 3: 19—24.
43. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sakkalingam S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis. *Pathology.* 2009; 41 (2): 178—82.
44. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 964—75.
45. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Терапевтический архив*. 2010; 5: 64—71.
46. Assier E., Boissier M.-C., Dayer J.-M. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine.* 2010; 77 (6): 532—6.
47. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемы) при ревматоидном артрите. *Науч.-практич. ревматология*. 2009; 3 (Прил.): 18—35.
48. Singh J.A., Beg S., Lopez-Olivo M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systemic review. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (1): 10—20.
49. 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. and Rheum.* 2011; 63 (3): 609—21.
50. 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 systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40 (1): 1—7.
  51. 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.
  52. 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.
  53. Isaacs et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthr. Res. Ther.* 2013, 15: R204. <http://arthritis-research.com/content/15/6/R204>.
  54. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B. 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. 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. and Rheum.* 2008; 58 (10): 2968—80.
  58. Smolen J.S., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63 (1):43—52.
  59. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Научно-практическая ревматология.* 2010; 2: 21—30.
  60. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 4: 11—6.
  61. Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю., Александрова Е.Н. и др. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г. у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 2: 20—7.
  62. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 2: 104—10.
  63. Song S.N. et al. 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. *Arthr. Res. Ther.* 2013; 15 (5): R141. doi: 10.1186/ar4323.
8. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: Suppl. 1: S182—S238. Erratum. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 442.
9. 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.
  10. 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.
  11. 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. and Rheum.* 2004; 50: 1051—65.
  12. 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. and Rheum.* 2006; 54: 1075—86.
  13. 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.
  14. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., Klein H.G., Woodman R.C. 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.
  15. 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; 6 (113): 2713—23.
  16. 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.
  17. 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. and Rheum.* 2004; 50: 3432—43.
  18. 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.
  19. Murav'ev Yu.V., Galushko E.A., Ksshnikova L.N. The frequency of anemia with rheumatoid arthritis in 1979, 1989, 1999. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2002; 3: 23—6 (in Russian).
  20. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003; 101: 4148—54.
  21. Goodnough L.T., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000; 96: 823—33.
  22. Vojdani A. Antibodies as predictors of complex autoimmune diseases. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21 (2):279—88.
  23. 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.
  24. 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; 11.
  25. Galushko E.A. Anemia of chronic disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009; pril. 3: 70—8 (in Russian).
  26. Galushko E.A., Levina A.A., Murav'ev Yu.V. Differential diagnosis of the nature of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2003; 3: 23—6 (in Russian).
  27. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008; 11: 345—9.
  28. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1251—3.
  29. 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.
  30. 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 (7): 1037—44.
  31. 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.
  32. Laftah A.H., Ramesh B., Simpson R.J. et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood.* 2004; 103: 3940—4.

## REFERENCES

1. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease. *N. Eng. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011—23.
2. Kassirskiy I.A., Alekseev G.A. *Clinical Hematology.* Moscow: Meditsina; 1970 (in Russian).
3. World Health Organization. *Nutritional anaemias: Report of a WHO Scientific Group.* Geneva: World Health Organization; 1968.
4. Wolfe F., Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1516—22.
5. Masson C. et al. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine.* 2011; 78 (2): 131—7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.017.
6. Repping-Wuts H., van Riel P., van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford).* 2008.
7. Demirjian S.G., Nurko S. Anemia of chronic kidney disease: when normalcy becomes undesirable. *Cleve. Clin. J. Med.* 2008; 75 (5): 353—6.

33. Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V. et al. Hepsidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics*. 2008; 8 (1): 67—75 (in Russian).
34. Hunter H.N., Fulton D.B., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a antibiobacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37597—603.
35. Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. Hepsidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood*. 2003; 101 (7): 2461—3.
36. 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.
37. Ganz T. Hepsidin in iron metabolism. *Curr. Opin. Hematol.* 2004; 11 (4): 251—4.
38. Abdel-Khalek M.A. et al. Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (10): 2153—9. doi: 10.3899/jrheum.110339.
39. Demirag M., Haznedaroglu S.R., Banu S.K. et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Inter. Med.* 2009; 48: 421—6.
40. 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.
41. 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 Castelman disease. *Blood*. 2010; 116 (18): 3627—34.
42. Galushko E.A., Belan'kiy D.A., Aleksandrova E.N. et al. Role of hepcidin in development of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 3: 19—24 (in Russian).
43. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sokkalingam S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis. *Pathology*. 2009; 41 (2): 178—82.
44. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 964—75.
45. Nasonov E.L.O. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: prospects of application of tocilizumab are reviewed (monoclonal antibodies to the receptor for interleukin-6). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 5: 64—71 (in Russian).
46. Assier E., Boissier M.-C., Dayer J.-M. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine*. 2010; 77 (6): 532—6.
47. Nasonov E.L. Application of tocilizumab are reviewed (Actemra) in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009; pril. 3: 18—35 (in Russian).
48. Singh J.A., Beg S., Lopez-Olivo M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systemic review. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (1): 10—20.
49. 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. and Rheum.* 2011; 63 (3): 609—21.
50. 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 systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40 (1): 1—7.
51. 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.
52. 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.
53. Isaacs et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthr. Res. Ther.* 2013, 15: R204. <http://arthritis-research.com/content/15/6/R204>.
54. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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. and Rheum.* 2008; 58 (10): 2968—80.
58. Smolen J.S., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63 (1): 43—52.
59. Nasonov E.L., Panasyuk E.J., Buldakov S.G. Efficacy and safety of tocilizumab are reviewed in rheumatoid arthritis (intermediate results of the Russian multicenter study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 2: 21—30 (in Russian).
60. Panasyuk E.Yu., Amirdzhanova V.N., Aleksandrova E.N. et al. Rapid effect of tocilizumab are reviewed in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011; 4: 11—6 (in Russian).
61. Avdeeva A.S., Panasyuk E.Yu., Aleksandrova E.N. et al. Evaluate the clinical efficacy of treatment with tocilizumab are reviewed using indexes DAS28, SDAI, CDAI and new criteria remission EULAR/ACR 2011 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 2: 20—7 (in Russian).
62. Panasyuk E.Yu., Amirdzhanova V.N., Avdeeva A.S. et al. Experience in the application of tocilizumab are reviewed in patients with rheumatoid arthritis (according to sa multicenter study LORGNETTE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; 2: 104—10 (in Russian).
63. Song S.N. et al. 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. *Arthr. Res. Ther.* 2013; 15 (5): R141. doi: 10.1186/ar4323.

Поступила 04.02.14

Received 04.02.14