

Е.А. Гармиш

ГУ «ННЦ Інститут  
кардіології  
ім. Н.Д. Стражеско»  
НАМН України», Київ

## АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ПАТОГЕНЕЗ И ВЫБОР ТЕРАПИИ

### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
анемия, гепсидин,  
тоцилизумаб.

Анемия — общеклиническая проблема при ревматоидном артрите. Белок гепсидин является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо. Основной биологический эффект гепсидина — снижение уровня железа в циркуляции крови. Рассмотрены несколько исследований частоты и типа анемии при ревматоидном артрите, а также влияние на ее развитие биологических агентов (тоцилизумаба и препаратов группы фактора некроза опухоли- $\alpha$ ). Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения.

Своевременная коррекция анемии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) — важный аспект терапии. Распространенность анемии варьирует от 30 до 70% случаев и имеет тенденцию к уменьшению в последние 20 лет с момента внедрения в клиническую практику агрессивной стратегии лечения, в том числе с применением биологических агентов. Среди причин анемии выделяют: дефицит факторов гемопоэза (железа, витамина В12, фолиевой кислоты), хроническое воспаление (анемия хронического заболевания — АХЗ), аутоиммунные процессы (аутоиммунная гемолитическая анемия) и токсическое действие лекарственных средств (апластическая анемия) (Wilson A., 2004) (рис. 1).

Предикторами АХЗ являются высокая активность болезни, определенная по DAS28, серопо-

зитивность по ревматоидному фактору, прием глюкокортикоидов и неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов, а также сопутствующие гематологические расстройства (Moller B. et al., 2014). Индуктором АХЗ является белок гепсидин — основной железорегулирующий гормон человеческого организма. Впервые белок, который впоследствии был назван гепсидином (лат. *hep* — печень, *cidin* — антимикробные свойства), выделил из мочи С.Н. Park в 2000 г. при изучении антимикробных свойств биологических жидкостей организма. В 2001 г. Pigeon изучил взаимосвязь гепсидина и метаболизма железа. Под влиянием провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1) и бактериальных липополисахаридов гепсидин угнетает всасывание железа в тонком кишечнике и высвобождение его макрофагами. В результате в организме образуется относительный дефицит железа, когда отмечается его переизбыток в депо и низкая доступность для гемопоэза (Ganz T., 2003) (рис. 2).

Если гепсидиновый блок существует недолго, то приводит к функциональному железодефициту: железо не может быть эффективно мобилизовано из запасов в ретикулоэндотелиальной системе. При наличии воспалительного процесса высвобождение железа снижено до 44% по сравнению со здоровыми людьми. В отдаленный период это может привести к абсолютному железодефициту (недостаточные запасы железа) вследствие нарушения его усвояемости из пищи или применения внутрь препаратов.

Считается, что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке крови при этой анемии может быть незначительно снижено. Примечательно, что общая железосвязывающая способность сыворотки у этих больных обычно находится в пределах нормы или умеренно снижена, а концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. Для АХЗ также характерны снижение уровня

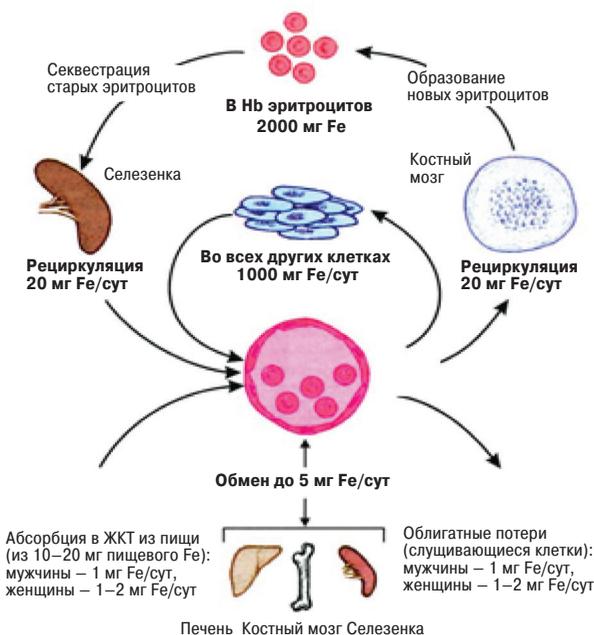


Рис. 1. Метаболизм железа в организме. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт (Andrews N.C., 2008)

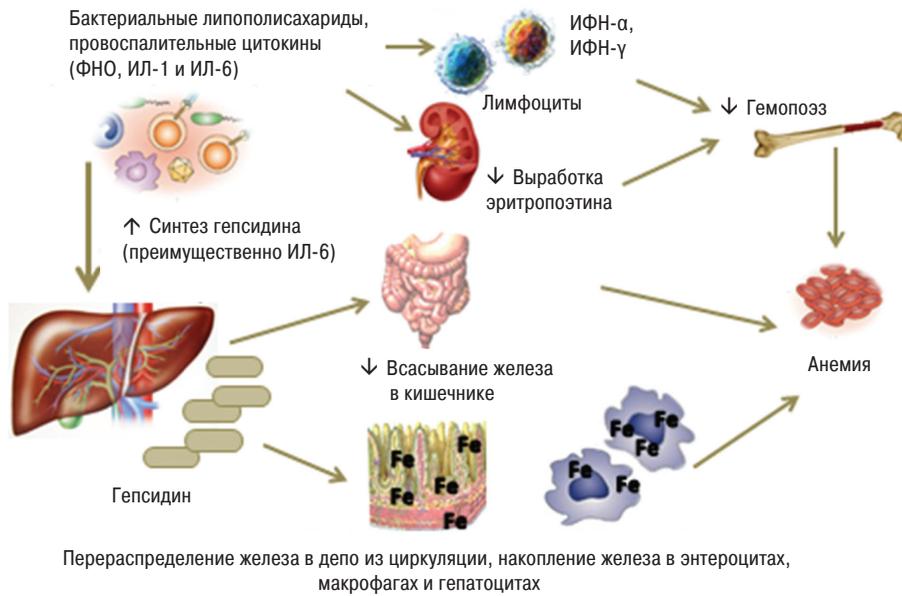


Рис. 2. Схема патогенеза анемии при РА (Aapro M. et al., 2013)

растворимых трансферриновых рецепторов и сывороточного трансферрина, а также увеличение количества свободного протопорфирина в эритроцитах. В костном мозгу число сидеробластов, как правило, уменьшено до 5–20% общего количества нормобластов, а количество содержащих гемосидерин макрофагов повышено. Дифференциальная диагностика АХЗ и железодефицитной анемии имеет важное практическое значение, поскольку определяет адекватную терапевтическую тактику.

Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения.

Препаратом выбора для лечения АХЗ в ревматологии является блокатор ИЛ-6 — тоцилизумаб. По данным исследования AMBITION, в котором 673 пациента получали монотерапию тоцилизумабом или метотрексатом в течение 24 нед, прирост уровня гемоглобина составил в среднем 0,1 г/дл в группе метотрексата и 11,2 г/дл — в группе тоцилизумаба (Jones G., 2010). В данном исследовании отмечена обратная связь между уровнем С-реактивного протеина и гемоглобина. В исследовании ADACTA изучалась эффективность монотерапии тоцилизумабом и адалимумабом у пациентов с непереносимостью метотрексата (рис. 3). В работу было включено 325 пациентов со средней длительностью заболевания около 7 лет, 75% из них были серопозитивны и 56% участников принимали глюкокортикоиды. В течение 24 нед лечения анемия была купирована у 65% пациентов в группе тоцилизумаба и у 44% — в группе адалимумаба. Высокая эффективность тоцилизумаба в лечении АХЗ подтверждена в длительном (5-летнем) открытом исследовании STREAM. Включено 143 пациента в возрасте 54,3 года и длительностью болезни 9,9 года с высокой активностью заболевания (DAS28 ис-

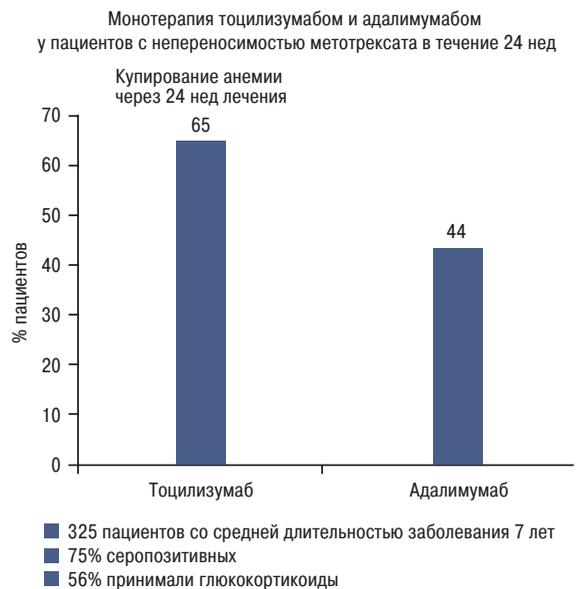


Рис. 3. Исследование ADACTA (Gabay C. et al., 2013)

ходно 6,7). В течение 5 лет уровень гемоглобина (Hb) в среднем повысился со 113 до 132 г/л. Анемия была купирована у всех пациентов.

Японскими учеными (Song S.-N.J. et al., 2013) проведено исследование по сравнительной оценке эффективности терапии тоцилизумабом и блокаторами ФНО у пациентов с активным РА и анемией. У 93 пациентов с РА на фоне терапии тоцилизумабом и блокаторами ФНО оценивали сывороточные уровни железа и связанных с его метаболизмом показателей, включая гепсидин. Методом полимеразной цепной реакции определяли цитокин-индуцированную экспрессию mRNA гепсидина печеночными клетками. Диагноз анемии устанавливали по определению Всемирной организации здравоохранения: снижение Hb < 130 г/л у мужчин и Hb — < 120 г/л у женщин. 47 пациентов получали

тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед, 46 больных — блокаторы ФНО (22 — этанерцепт, 14 — инфликсимаб и 11 — адалимумаб). Анемия выявлена у 66% пациентов. Уровень гепсидина у больных с анемией был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Уровень Hb отрицательно коррелировал с содержанием С-реактивного протеина и DAS28. В процессе терапии улучшение лабораторных показателей зарегистрировали в обеих группах. Тоцилизумаб значительно превосходил по эффективности блокаторы ФНО. Так, в группе тоцилизумаба средний прирост уровня Hb в конце лечения вдвое превысил результаты группы блокаторов ФНО и составил 1,4 и 0,7 г/дл соответственно ( $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты получены при оценке динамики снижения уровня сывороточного гепсидина на 0; 2; 8 и 16-й неделе, когда тоцилизумаб (82; 62; 80 и 86% соответственно от исходного уровня) значительно превосходил блокаторы ФНО (56; 39; 55 и 50% от исходного уровня). Данный факт нашел объяснение по результатам экспериментальной части данного исследования. Так, инкубация печеночных клеток с тоцилизумабом приводила к снижению уровней ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и нормализации уровня гепсидина. Инкубация с инфликсимабом снижала уровень гепсидина незначительно, но влияла на экспрессию mRNA ИЛ-6, что опосредованно приводило к нормализации показателей. Таким образом, при лечении АХЗ блокаторы ФНО действуют опосредованно через ИЛ-6 (Yoshizaki K., 2014). Соответственно полученным данным у пациента с РА и сопутствующей АХЗ при выборе терапии необходимо отдавать предпочтение блокаторам ИЛ-6 — тоцилизумабу.

В заключение необходимо отметить, что анемия при РА многофакторна. Диагноз АХЗ требует исключения других причин, таких как дефицит факторов гемопозеза, токсические эффекты лекарственных средств, скрытые кровопотери, онкопатология. При лечении истинной АХЗ препаратом выбора является блокатор ИЛ-6 — тоцилизумаб.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Aapro M., Osterborg A., Gascon P. et al.** (2013) Распространенность и лечение анемий при онкологических заболеваниях, железодефицит и специфическая роль внутривенных препаратов железа. Новые подходы в онкологии, 1(21): 5–16.
- Andrews N.C.** (2008) Forging a field: the golden age of iron biology. Blood, 112(2): 219–230.
- Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. et al.** (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet, 381(9877): 1541–1550.
- Ganz T.** (2003) Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood, 102: 783–788.
- Jones G., Sebba A., Gu J. et al.** (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann. Rheum. Dis., 69(1): 88–96.
- Möller B., Scherer A., Förger F. et al.** (2014) Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. Ann. Rheum. Dis., 73: 691–696.

**Song S.-N.J., Iwahashi M., Tomosugi N. et al.** (2013) 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., 15: R141.

**Wilson A.** (2004) Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: A systemic review of the literature. Am. J. Med., 116(7A): 50S–57S.

**Yoshizaki K., Song S.-N.J., Kawabata H.** (2014) Suppressing hepcidin by tocilizumab effectively improve anemia in inflammatory diseases: clinical evidence and basic mechanisms. Blood, 124(21), December.

## АНЕМІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ: ПАТОГЕНЕЗ ТА ВИБІР ТЕРАПІЇ

**О.О. Гармиш**

**Резюме.** Анемія — загальноклінічна проблема при ревматоїдному артриті. Білок гепсидин є негативним регулятором абсорбції заліза в кишечнику і його мобілізації з депо. Основний біологічний ефект гепсидину — зниження рівня заліза в циркуляції крові. Розглянуто кілька досліджень частоти і типу анемії при ревматоїдному артриті, а також вплив на її розвиток біологічних агентів (тоцилізумабу і препаратів групи фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ). Успішне лікування основного захворювання, що зумовило розвиток анемії, як правило, дозволяє нормалізувати наявні гематологічні порушення.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, анемія, гепсидин, тоцилізумаб.

## ANEMIA OF CHRONIC INFLAMMATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS: PATHOGENESIS AND CHOICE OF TREATMENT

**E.A. Garmish**

**Summary.** Anemia has been a common clinical problem in rheumatoid arthritis patients. Protein hepcidin is a negative regulator of iron absorption in the intestine and iron mobilization from the depot. Decrease of iron in blood circulation is the main biological effect of hepcidin. Several studies have examined the frequency and type of anemia in rheumatoid arthritis patients, and the impact of biological agents (tocilizumab and TNF- $\alpha$  group) on the anemia progress. Successful treatment of the main disease which causes the anemia's spreading usually helps to normalize existing haematological disorders.

**Key words:** rheumatoid arthritis, anemia, hepcidin, tocilizumab.

### Адрес для переписки:

Гармиш Елена Алексеевна  
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии  
им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»