

Огляди

УДК: 166.155.194:616.72-002.77

АНЕМИЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, Г.С. Смирнова

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

Поданий аналіз літератури присвячений проблемі розвитку анемії при ревматоїдному артриті, яка виникає у 36-65% випадків. Вона супроводжується гіпоксією тканин і може, з одного боку приводити до ушкодження різних органів та систем, а з іншого – до погіршення плинного основного захворювання й прогнозу пацієнта. Розібрані патогенетичні ланки анемії при РА: зміна метаболізму заліза, укорочення життя еритроцитів або їх неадекватна продукція кістковим мозком, роль прозапальних цитокінів, медикamentів та генетичного фактору. Обміркована також роль лікарських речовин, які застосовуються для лікування цієї патології та покращують якість життя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анемія, ревматоїдний артрит

АНЕМИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, А.С. Смирнова

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

Представленный анализ литературы посвящен проблеме развития анемии при ревматоидном артрите (РА), которая развивается в 36-65% случаев. Она сопровождается гипоксией ткани и может, с одной стороны приводит к повреждению различных органов и систем, а с другой – к ухудшению течения основного заболевания и прогноза пациента. Рассмотрены патогенетические механизмы анемии при РА: изменение метаболизма железа, укорочение жизни эритроцитов, либо их неадекватная продукция костным мозгом, роль провоспалительных цитокинов, медикаментов и генетического фактора. Обсуждена также роль лекарственных препаратов, которые используют при данной патологии и улучшают качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, ревматоидный артрит

ANEMIA AND RHEUMATOID ARTHRITIS

M.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, G.S. Smyrnova

M.Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

The represented analysis of literature is dedicated to the problem of anemia development at rheumatoid arthritis (RA), which develops in 36-65% of cases. It is accompanied hypoxia of tissues and can, on the one hand lead to damage of various organs and systems, and with another – to deterioration of a clinical course and the prognosis of the patient. Pathogenetic mechanisms of an anaemia in RA: change of a metabolism of iron, life shortening of erythrocyte, or their inadequate production a bone marrow, a role of proinflammatory cytokines, drugs and genetic factors. We investigated the role of those medicines, which is used in the treatment of this pathology and improved quality of life.

KEY WORDS: anemia, rheumatoid arthritis

Ревматоидний артрит (РА) являється одним із найбільше розповсюджених запальних захворювань сугавов, займає в структурі ревматологічної патології около 10%. Он представляє не тільки медичну, но і економічну проблему, поскольку дебют захворювання в більшості випадків спостерігається у осіб трудоспосібного віку [1]. РА характеризується різноманітністю клінічних проявів, в тому числі і внесугавних, одним із яких є анемія. Она супроводжується гіпоксією тканин і може, з однієї сторони приводити до пошкодження різних органів і систем, а

з другої – к ухудшению течения основного заболевания и прогноза пациента.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным литературы [2, 3], анемія развивается у 36-65% больных РА. При этом чаще всего диагностируется анемія хронического заболевания (АХЗ) – в 25-64% [4, 5], железодефицитная анемія (ЖДА) в 36-48,4% случаев [6, 5] и В-12-дефицитная анемія – в 24-29% случаев [7, 8]. Описаны также случаи [9, 10] развития апластической и гемолитической анемии.

ПАТОГЕНЕЗ

Считается, что ведущую роль в развитии

анемии при РА играют изменение метаболизма железа [11, 12], укорочение жизни эритроцитов [13, 14], либо их неадекватная продукция костным мозгом (КМ) [15, 16]. Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли- α (ФНО α)), уровень и активность которых существенно возрастает при РА [14].

В последние годы установлено [17, 18], что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – 25-аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени. Впервые связь между гепсидином и метаболизмом железа была описана Pigeon C. и соавт. [19]. Отмечено [20], что под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, происходит гиперпродукция гепсидина, который блокирует рецепторы ферропортина – трансмембранного белка, транспортирующего железо, адсорбированное энтероцитами. Таким образом нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок (макрофаги, энтероциты и др.) в кровь. Это предположение было подтверждено в эксперименте *in vitro* [21], в котором изучались регуляторные функции ферропортина и гепсидина. Авторы использовали ^{59}Fe -меченные крысиные Эритроциты, которые были фагоцитированы макрофагами. Результаты показали, что около 70% ^{59}Fe высвобождается в кровь, что связано с регуляторной функцией ферропортина. При этом отмечено, что воздействие гепсидина на макрофаги привело к снижению уровня ферропортина и уменьшению количества ^{59}Fe в крови. Аналогичный эффект был обнаружен при введении мышам синтетического гепсидина *in vivo* [22].

Изменение метаболизма железа может происходить также в результате увеличения фагоцитарной активности макрофагов. Есть данные [11], что этому способствует ИЛ-1, который, воздействуя на нейтрофилы, приводит к высвобождению из них лактоферрина; последний связывает свободное железо и быстро доставляет его макрофагам.

Определённую роль в развитии анемии у больных РА играет укорочение времени жизни эритроцитов, которое, вероятно, связано с увеличением активности ретикулоэндотелиальной системы и усилением фагоцитоза. Результаты исследований [23] показали, что медиатор воспаления простагландин E_2 активирует Ca^{2+} проницаемые катионные и Ca^{2+} чувствительные K^+ каналы, в результате чего происходит гиперполяризация мембраны эритроцита. Это приводит к смещению фосфатидилсерина из внутренней в

наружную клеточную оболочку, где он выступает в роли рецептора, привлекающего макрофаг. Затем следует распознавание эритроцитов макрофагами с последующим их фагоцитированием. В эксперименте на мышах было показано [24], что при введении ТНФ- α или эндотоксина также происходит укорочение жизни эритроцитов.

Результаты ряда исследований [25, 26] показали, что развитие анемии при РА может быть связано со способностью провоспалительных цитокинов нарушать образование эритроцитов. Одним из механизмов этого может быть перераспределение железа (снижение количества Fe^{2+} необходимого для синтеза гема в сыворотке крови при достаточном его содержании в депо). Известно, что основным источником железа для синтеза гема в эритроцитах являются железосодержащие макрофаги (сидерофаги), которые получают ионы Fe^{2+} из фагоцитируемых старых эритроцитов или из циркулирующего в крови белка трансферрина. Именно под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), опухолю-некротического фактора альфа (ТНФ- α) и др.) происходит чрезмерная активация сидерофагов [27, 28], при которой усиливается фагоцитоз и блокируется их способность передачи железа эритроцитами.

К развитию анемии также может приводить прямое токсическое действие цитокинов на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин – 1α , уровень которого в сыворотке крови больных РА, имевших анемию, был значительно выше, чем у больных без анемии [29]. В другом исследовании [30] у пациентов, страдающих РА и анемией повышение уровня ТНФ- α в крови сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина. Это позволило авторам предположить, что ТНФ- α ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора. Показано [31], что воспалительные цитокины оказывают также ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток.

Papadaki H.A. et al. [32] у пациентов с РА и анемией обнаружили увеличение в КМ количества апоптозных и снижение числа нормальных $\text{CD}34^+/\text{CD}71^+$ и $\text{CD}36^+/\text{гликопротеин A}^+$ клеток. Одновременно наблюдалось и уменьшение колониеобразующих эритроидных единиц (КОЕэ). При этом выявлена положительная корреляция между уровнем

ТНФ- α и числом апоптозных клеток и отрицательная – с количеством КОЕэ и уровнем гемоглобина. На этом основании авторы сделали вывод, что ТНФ- α вызывает апоптоз эритроидных предшественников в КМ, что и приводит к снижению уровня гемоглобина.

В развитии анемии у пациентов, страдающих РА, может играть роль и генетический фактор. Glossop J.R. et al. [33] с помощью полимеразной цепной реакции изучили связь между возникновением анемии у больных РА и полиморфизмом генов рецепторов ТНФ- α I (TNFRSF1A) и II (TNFRSF1B). Результаты показали, что увеличение случаев анемии наблюдалось при наличии в гене G аллели, с максимальной частотой у GG гомозигот. При этом больные ЖДА имели TNFRSF1A GG генотип TNFRSF1A, а с АХЗ – G TNFRSF1A и T TNFRSF1B.

Имеются сообщения [34] о снижении у пациентов с РА уровня витамина В12 и фолиевой кислоты – важнейших факторов эритропоэза.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОВ НА РАЗВИТИЕ АНЕМИИ

Развитие анемии может быть обусловлено также воздействием медикаментов, используемых для лечения РА. Метотрексат, являющийся «золотым» стандартом лечения РА, может оказывать токсическое влияние на костный мозг и клетки крови, вызывая анемию [35]. Особенно часто метотрексат, являясь мощным ингибитором дигидрофолатредуктазы, вызывает мегалобластную анемию [36]. Этот препарат нарушает процесс метилирования дезоксиуридинмонофосфата, вследствие чего последний фосфорилируется и превращается в дезоксиуридинтрифосфат, который накапливается в клетке и встраивается в ДНК. В результате синтезируется дефектная ДНК, в которой тимидин частично замещен уридином, что и приводит к мегалобластной анемии.

Согласно данным литературы [37] даже небольшие (12.5±5 мг в неделю) дозы метотрексата могут вызвать анемию. В то же время есть сведения [38] о безопасности низких доз метотрексата и даже увеличении уровня гемоглобина при лечении пожилых пациентов (средний возраст 78,8 лет), страдающих РА. Так, у 33 больных принимающих метотрексат в течение 2-х лет в дозе 7,5 мг/нед, зарегистрировано повышение концентрации гемоглобина со 124 г/л до 130 г/л.

Применение сульфасалазина и препаратов золота также может привести к возникновению анемии (чаще апластической). Nurmohamed M. T. et al. [39] зарегистрировали тяжёлую панцитопению у пациентки, принимающей сульфасалазин в течение 4-х меся-

цев; при этом уровень гемоглобина едва превышал 54 г/л. В другом исследовании [40] отметили развитие панцитопении у 7 из 10 пациентов, принимающих препараты золота по поводу РА.

Угнетение функции костного мозга может провоцировать и азатиоприн [41]. Этот препарат также способен вызывать смещение фосфатидилсерина в наружную оболочку эритроцита, сморщивание, а в дальнейшем и гибель клетки.

Использование аминоксинолиновых препаратов с одной стороны может приводить к нарушению продукции эритропоэтина и соответственно развитию анемии, с другой эти средства обладают противовоспалительным эффектом, вызывая уменьшение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, что снижает активность РА, выраженность суставных проявлений и анемии [42].

ДИАГНОСТИКА

Как уже было сказано, чаще всего при РА развиваются либо АХЗ, либо ЖДА. Поскольку они имеют сходные клинические и лабораторные признаки, это осложняет дифференциальную диагностику [43]. Вместе с тем считается, что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке при этой анемии может быть незначительно уменьшено, а общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) обычно находится в пределах нормы или умеренно снижена, концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. При истинном же дефиците железа – анемия всегда гипохромная микроцитарная, она сопровождается повышением ОЖСС и снижением концентрации ферритина.

Некоторые авторы полагают, что главным отличием между АХЗ и ЖДА является уровень ферритина в сыворотке крови. Так, по данным Davidson A. et al. [44] у больных РА, имевших нормоцитарную анемию, концентрация ферритина находилась в пределах нормы, а у пациентов, имевших микроцитарную – она была снижена (<110 мкг/л). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что дефицит железа у больных РА проявляется микроцитарной анемией, сопровождающейся существенным снижением уровня ферритина в сыворотке крови.

Вместе с тем Saravana S., Rai A. [45] считают, что определение концентрации сывороточного ферритина не является достоверным признаком ЖДА, так как его количество может быть повышено в острой фазе РА. Со-

гласно их мнению, у таких пациентов для диагностики ЖДА необходимо определять уровень протопорфирина, который образуется в митохондриях и, соединяясь с железом, превращается в гем. Повышение его концентрации указывает на то, что клеткам-предшественникам эритроцитов не хватает железа для синтеза гема [46]. При ЖДА уровень протопорфирина увеличивается, а на фоне терапии железом возвращается к норме [47].

Имеются сообщения [48], что дифференцировать ЖДА и АХЗ можно с помощью определения концентрации растворимого рецептора трансферрина (РТ). Так, при изучении 130 пациентов, страдающих РА, у всех больных, имевших ЖДА (25) уровень РТ в сыворотке был значительно выше, чем у пациентов без анемии (40) – 4.2-19.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ и 1.3-3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$. У 70 (54%) больных, имевших АХЗ, его концентрация была нормальной или ниже нормы (0.9-3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$), у 60 (46%) – выше (3.2-11.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$). В другой работе [49] также отмечено, что у больных РА, имевших анемию, концентрация РТ была достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем РТ и количеством эритроцитов, гемоглобина, сывороточного железа, положительная – со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрацией сывороточного эритропоэтина.

ПРОФИЛАКТИКА

В профилактике развития анемии при РА одно из главных мест занимает адекватное лечение основного заболевания. По данным некоторых авторов [50], использование лекарственных средств нового поколения для лечения РА – болезнь-модифицирующих препаратов позволяет увеличивать концентрацию гемоглобина. Так, при добавлении к базисной терапии метотрексатом инфликсимаба – антагониста ФНО α у пациентов с РА и анемией, уровень гемоглобина достоверно ($p=0,0001$) возрастал на 10-20 г/л (50). Положительно влияет на уровень гемоглобина и другой антогонист ФНО α – этанерцепт [51].

Фолиевую кислоту назначают пациентам, получающим метотрексат не только в случае развития фолиево-дефицитной анемии, но и для ее профилактики [52] что не только устраняет ее дефицит, но и снижает токсичность цитостатика [53]. Для лечения и профилактики мегалобластной анемии у больных РА возможно использование кальция фолината – антидота антагонистов фолиевой кислоты [54]. Он способствует восстановлению метаболизма фолатов, предотвращает повреждение клеток костного мозга, защищает гемопоэз, восстанавливает биосинтез

нуклеиновых кислот и восполняет дефицит фолиевой кислоты в организме.

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую частоту возникновения анемии у пациентов, страдающих РА, актуальным вопросом является разработка способов её коррекции. Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии. Согласно некоторым рекомендациям [55], при наличии дефицита железа больным дополнительно назначают препараты железа, преимущественно парентерально. Препятствием к применению пероральных форм железа при АХЗ является ограниченность возможностей их абсорбции в кишечнике как вследствие воспаления, так и действия гепсидина. По данным Ruiz- Argüelles G.J. et al. [56] назначение препаратов железа больным РА позволило увеличить уровень гемоглобина со 103 г/л до 125 г/л. Аналогичные результаты получены в другом исследовании [57]: у 47 пациентов с анемией после 8 внутривенных инфузий препаратов железа уровень гемоглобина возрос с 78 +/- 17.2 г/л до 134 +/- 10.7 г/л, гематокрита – с 0.27 +/- 0.05 до 0.42 +/- 0.03.

Однако мнения о целесообразности терапии железом таких больных неоднозначны. В частности, терапия железом не рекомендуется пациентам с АХЗ без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (> 200 мкг/л) из-за возрастания риска развития побочных эффектов [58].

Для коррекции такого побочного действия метотрексата как анемия с успехом используют кобаламин (59). Так, в одном из исследований (60) после его применения у больных достоверно возросла концентрация витамина В12 в сыворотке крови. У большинства больных (77,8%) исчезла и обусловленная мегалобластной анемией неврологическая симптоматика.

При лечении АХЗ, обусловленной РА, с успехом используют человеческий рекомбинантный эритропоэтин (ЧРЭ) [61]. Так, из 30 таких пациентов, получающих подкожно ЧРЭ в дозе 150 ЕД/кг дважды в неделю, у 28 (93%) Arndt U. et al. [62] зарегистрировали повышение гемоглобина со 103 г/л до 133 г/л. Pettersson T. et al. [63] обнаружили, что у 9 из 12 больных РА и АХЗ концентрация гемоглобина повысилась со 102 г/л до 150 г/л, эритропоэтина – с 13 pmol/l до 26.8 pmol/l после 8 недель лечения ЧРЭ. Аналогичные результаты получены и в других исследова-

ниях [64, 65].

В то же время есть сведения [66], что препараты железа и эритропоэтин не эффективны в лечении АХЗ на фоне РА. В связи с чем этим автором предложена альтернатива в виде гемотрансфузий пуповинной крови, богатой фетальным и взрослым гемоглобином, тромбоцитами и эритроцитами, а также цитокинами и факторами роста. Используя эту методику, автор не только получил хорошие результаты лечения АХЗ у 28 пациентов, страдающих РА, но и увеличил у них концентрацию периферических гематопо-

этических стволовых клеток (с 2.03% до 23%). И, наконец, недавно [67, 68] появились сообщения о великолепном эффекте аллогенной трансплантации костного мозга при лечении такой анемии у больных РА

Таким образом, представленные в обзоре литературы данные показывают, что у многих больных, страдающих РА, нередко развивается анемия. Генез ее многосторонен, весьма сложен и недостаточно изучен. Вместе с тем, своевременное выявление и оптимальная коррекция анемии существенно улучшают качество жизни и прогноз таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. – 2008. – С. 66–79.
2. Wolfe F. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud // *J. Rheumatol.* – 2006. – № 8. – P.1467–1468.
3. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P.162–168.
4. Doyle M.K. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality / M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han // *J. Rheumatol.* – 2008. – № 3. – P.380–386.
5. Nikolaisen C. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population / C. Nikolaisen, Y. Figenschau, J.C. Nossent // *Rheumatol Int.* – 2008. – № 6. – P.507–511.
6. Ravindran V. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients / V. Ravindran, S. Jain, D.S. Mathur // *Rheumatol Int.* – 2006. – № 12. – P.1091–1095.
7. Agrawal S. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness / S. Agrawal, R. Misra, A. Aggrawal // *Ann Rheum Dis.* – 1990. – № 2. – P. 93–98.
8. Vreugdenhil G. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness / G. Vreugdenhil, A.W. Wognum, H.G. van Eijk, A.J. Swaak // *Ann Rheum Dis.* – 1990. – № 2. – P. 93–98.
9. Kuruvilla J. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor / J. Kuruvilla, H.A. Leitch, L.M. Vickars // *Eur J Haematol.* – 2003. – № 5. – P. 396–398.
10. Vucelić V. Combined megaloblastic and immunohemolytic anemia associated—a case report / V. Vucelić, V. Stancić, M. Ledinsky // *Acta Clin Croat.* – 2008. – № 4. – P.239–243.
11. Соломатина М.А. Анемия при хронических заболеваниях / М.А. Соломатина, В.К. Альпидовский // *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 1999. – № 1. – С. 36–38.
12. Raj D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease / D.S Raj // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – № 5. – P. 382–388.
13. Matsumura I. Pathogenesis of anemia of chronic disease / I. Matsumura, Y. Kanakura // *Nippon Rinsho.* – 2008. – № 3. – P. 535–539.
14. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease / G. Weiss // *Blood Rev.* – 2002. – № 2. – P. 87–96.
15. Maciejewski J.P. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha // J.P Maciejewski, C. Selleri, T. Sato // *J. Clin Invest.* – 1995. – №96. – P. 1085–1092.
16. Rafferty S.P. Inhibition of hemoglobin expression by heterologous production of nitric oxide synthase in the K562 erythroleukemic cell line / S.P. Rafferty, J.B. Domachowski, H.L. Malech // *Blood.* – 1996. – № 88. – P. 1070–1078.
17. Li H. Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS / H. Li, M.J. Rose, L. Tran, J. Zhang, L.P. Miranda, C.A. James, B.J. Sasu // *J. Pharmacol Toxicol Methods.* – 2009. – № 179. – P. 171–180.
18. Raj D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease / D.S Raj // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – № 5. – P. 382–388.
19. Pigeon C. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 7811–7819.
20. Kemna E. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth // *Blood.* – 2005. – № 5. – P. 1864–1866.
21. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin / M.D. Knutson, M. Oukka, L.M. Koss [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2005. – № 102. – P. 1324–1328.
22. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut.* 2008 Mar; 57(3):374–82. Chaston T. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells / T. Chaston, B. Chung, M. Mascarenhas [et al.] // *Gut.* – 2008. – № 57. – P. 374–382.

23. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang, K.S. Lang, P.A. Lang // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. – № 8. – P. 1183–1192.
24. Moldawer L.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo / L.L. Moldawer, M.A. Marano, H. Wei // *FASEB J.* – 1989. – № 3. – P. 1637–1643.
25. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T Goodnough // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – № 10. – P. 1011–1023.
26. Вуд Мари Э. Секреты гематологии и онкологии / Мари Э.Вуд, Пол А.Банн [пер. с англ.]- Москва : Бином, 1997. –38 с.
27. Baer A.N. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis / A.N. Baer, E.N. Dessypris, S.B. Krantz // *Semin Arthritis Rheum.* – 1990. – № 4. – P. 209–223.
28. Smith M.A. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages // M.A. Smith, S.M. Knight, P.J. Maddison // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – № 6. – P. 753–757.
29. Kullich W. Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis / W. Kullich, F. Niksic, K. Burmucic // *Z Rheumatol.* – 2002. – № 61. – P. 568–576.
30. Zhu Y. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis / Y. Zhu, D. Ye, Z. Huang // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2000. – № 21. – P. 587–590.
31. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Means // *Curr. Hematol. Rep.* – 2003. – № 2. – P. 116–121.
32. Papadaki H.A. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy / H.A. Papadaki, H.D. Kritikos, V. Valatas // *Blood.* – 2002. – № 100. – P. 474–482.
33. Glossop J.R. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes / J.R. Glossop, P.T. Dawes, A.B. Hassell // *J Rheumatol.* – 2005. – № 9. – P. 1673–1678.
34. Segal R., Baumochl Y., Elkayam O. (2004) Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 24(1): 14–19.
35. Nakazaki S. Cytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis / S. Nakazaki, T. Murayama // *Ryumachi.* – 2001. – № 6. – P. 929–937.
36. Bolla G. Concurrent acute megaloblastic anaemia and pneumonitis: a severe side-effect of low-dose methotrexate therapy during rheumatoid arthritis / G. Bolla, P. Disdier, J.R. Harle // *Clin Rheumatol.* – 1993. – № 4. – P. 535–537.
37. Lim A.Y. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years / A.Y. Lim, K.Gaffney, D.G. Scott // *Rheumatology* – 1995. – № 8. – P. 1051–1055.
38. Hirshberg B. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis / B. Hirshberg, M.Muszkat, O.Schlesinger // *Postgrad Med J.* – 2000. – № 902. – P. 787–789.
39. Nurmohamed M.T. Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis / M.T. Nurmohamed, M.Soesan, M.H. van Oers // *Rheumatology.* – 2000. – № 12. – P. 1431–1433.
40. Yan A. Gold induced marrow suppression: a review of 10 cases / A. Yan, P. Davis // *J Rheumatol.* – 1990. – № 1. – P. 47–51.
41. Azathioprine-induced suicidal erythrocyte death / C. Geiger, M. Föller, K.R. Herrlinger [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2008. – № 8. – P. 1027–1032.
42. Effects of chloroquine treatment on circulating erythropoietin and inflammatory cytokines in acute Plasmodium falciparum malaria / A. Ballal, A. Saeed, P. Rouina [et al.] // *Ann Hematol.* – 2009. – № 5. – P. 411–415.
43. Giordano N. Increased storage of iron and anaemia in rheumatoid arthritis: usefulness of desferrioxamine / N. Giordano, A. Fioravanti, S. Sancasciani // *Br Med J.* – 1984. – № 6450. – P. 961–962.
44. Red cell ferritin content: a re-evaluation of indices for iron deficiency in the anaemia of rheumatoid arthritis / A. Davidson, M.B. Van der Weyden [et al.] // *Br Med J.* – 1984. – № 289. – P. 648–650.
45. Saravana S. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis--use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels / S. Saravana, A. Rai // *J Rheumatol.* 1990. – № 2. – P. 446.
46. Garrett S. Zinc protoporphyrin and iron-deficient erythropoiesis / S. Garrett, M. Worwood // *Acta Haematol.* – 2004. – № 91. – P. 21–25.
47. Hastka J. Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders / J. Hastka, J.J.Lasserre, A. Schwarzbeck // *Blood.* – 1993. – № 81. – P. 1200–1204.
48. Margetic S. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis / S. Margetic, E. Topic, D.F Ruzic // *Clin Chem Lab Med.* – 2005. – № 3. – P. 326–331.
49. Chijiwa T. Serum transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with indicators for anaemia / T. Chijiwa, K.Nishiya, K.Hashimoto // *Clin Rheumatol.* – 2001. – № 5. – P. 307–313.
50. Doyle M.K. 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 / M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – № 2. – P.123–131. Epub 2008.
51. Dufour C. Etanercept as a salvage treatment for refractory aplastic anemia / C. Dufour, R. Giacchino, P. Ghezzi // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – № 4. – P. 522–525.
52. Ortiz Z. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis / Z. Ortiz, B. Shea, M. Suarez Almazor // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – № 2.
53. Harten P. Reducing toxicity of methotrexate with folic acid / P. Harten // *Z Rheumatol.* – 2005. – № 5. – P. 353–358.

54. Morgan S.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given / S.L. Morgan, J.E. Baggott, G.S. Alarcón // *BioDrugs*. – 1997. – № 3. – P. 164–175.
55. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000 // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. – № 37. – P. 182–238.
56. Ruiz-Argüelles G.J. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia / G.J. Ruiz-Argüelles, A. Díaz-Hernández, C. Manzano // *Hematology*. – 2007. – № 12. – P. 255–256.
57. Reynoso-Gómez E. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients / E. Reynoso-Gómez, V. Salinas-Rojas, A. Lazo-Langner // *Rev Invest Clin.* – 2002. – № 54. – P. 12–20.
58. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – № 10. – P. 1011–1023.
59. Vidal-Alaball J. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency / J. Vidal-Alaball, C.C. Butler, K. Hood // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – № 3.
60. Bolaman Z. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study / Z. Bolaman, G. Kadikoylu, V. Yukselen // *Clin Ther.* – 2003. – № 12. – P. 3124–3134.
61. Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis / R. Dyjas, M. Bułanowski, R. Ficek // *Pol Arch Med Wewn.* – 2005. – № 114. – P. 731–737.
62. Arndt U. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin / U. Arndt, J.P. Kaltwasser, R. Gottschalk // *Ann Hematol.* – 2005. – № 3. – P. 159–166.
63. Pettersson T. Effect of exogenous erythropoietin on haem synthesis in anaemic patients with rheumatoid arthritis / T. Pettersson, K. Rosenlöf, E. Laitinen // *Br J Rheumatol.* – 2004. – № 6. – P. 526–529.
64. Gudbjörnsson B. Response of anaemia in rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin / B. Gudbjörnsson, R. Hällgren, L. Wide // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – № 6. – P. 747–752.
65. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P. 162–168.
66. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy / N. Bhattacharya // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2006. – № 33. – P. 28–33.
67. Burt R.K. Future strategies in hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis / R.K. Burt, W. Barr, Y. Oyama // *J Rheumatol Suppl.* – 2001. – № 64. – P. 42–48.
68. Lowenthal R.M. Twenty-year remission of rheumatoid arthritis in 2 patients after allogeneic bone marrow transplant / R.M. Lowenthal, D.S. Gill // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 812–813.

© Ватулін М.Т., Калінікіна Н.В., Смирнова Г.С., 2010

УДК: 616.127-005.8 -076

НОВОЕ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

О.В. Петюнина, Н.П. Копица, О.В. Дегтярева

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

При отсутствии ишемических изменений на ЭКГ необходима оценка биомаркеров для исключения инфаркта миокарда (ИМ) и дальнейшее диагностическое тестирование для исключения ишемии у пациентов без ИМ. Хотя для диагностики ИМ рутинно используется целый ряд биомаркеров, только три из них – миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и тропонин – наиболее часто используемые в кардиологической практике. Кроме того, эти маркеры также используются для идентификации пациентов с риском возникновения повторных кардиальных событий. Среди многочисленных новых биомаркеров при остром коронарном синдроме, по результатам отдельных исследований, большие надежды возлагают на липопротеин ассоциируемую фосфолипазу А2 – маркер локального воспаления в бляшках, высокочувствительный тропонин, позволяющий уже в первые 2 часа диагностировать ИМ. Перспективным может быть новый маркер поражения миоцитов – кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты (H-FABP), матриксная металлопротеиназа-9, миелопероксидаза. Однако, несмотря на разнообразие непрерывно растущего числа новых биомаркеров, отражающих молекулярные механизмы атерогенеза, начиная от его инициации, кончая некрозом миокарда, на сегодняшний день только 3 из них – тропонины, МНП и СРП, нашли практическое применение в клинической кардиологии, вошли в международные рекомендации в качестве диагностических и прогностических маркеров при лечении ОКС. В тоже время, только тропонин является единственным биомаркером, используемым для диагностики, прогнозирования и выбора тактики лечения больных ОКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, биомаркеры, миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ, тропонин, СРП, матриксная металлопротеиназа