

ЭРИТРОПОЭТИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ В-ТАЛАССЕМИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОГО КОМПЛЕКСА

Д.А. Байтаева¹, С.С. Бессмельцев²

¹Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
им. Б.А. Эйвазова, г.Баку.

²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

E-mail: retopop@yandex.ru

ERYTHROPOETIN IN THE INTEGRATED THERAPY OF B-THALASSEMIA AND ITS INFLUENCE ON THE BASIC INDICATORS OF FERROPORPHYRIN COMPLEX

Baytayeva D.A.¹, Bessmeltsev S.S.²

¹Azerbaijan Institute of Scientific-Researching of Hematology and Transfuziology

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

Резюме.

При гомозиготной и промежуточной формах β -талассемии проведен анализ результатов влияния эпоэтина- α (эпрекса) на развитие анемии и основные показатели железопорфиринового комплекса, с применением современных методов исследования. Установлено, что лечебный эффект препарата зависит от выбранной дозы, функционального состояния печени и сопутствующих инфекционных заболеваний. В отличие от гомозиготной β -талассемии, при промежуточной форме рекомендуется назначать эпрекс в сочетании с гидроксимочевинной, как альтернативы гемотрансфузиям. Ключевые слова: эритропоэтин, растворимый трансферриновый рецептор, цинкпротопорфирин, гемосидероз, копропорфирин, протопорфирин

Summary.

In conditions of homozygous and intermediary forms of β -thalassemia an analysis of the results of influence of epoetin- α (eprex) on the development of anemia and on the basic indicators of ferroporphyrin complex using the advanced methods of study. The curative effect was stated to depend on the selected drug dose and on the liver's functional status. Unlike in case of the homozygous β -thalassemia, with the intermediary form of the disease it is recommended to prescribe Eprex in combination with hydroxyurea as an alternative to hemotransfusions. Key words: erythropoetin, soluble transferrin receptor, zinc protoporphyrin, hemosiderosis, coproporphyrin, protoporphyrin, serum iron, serum ferritin.

Талассемия тяжелая и часто встречающаяся наследственная аномалия крови, образование которой связано с полным или частичным подавлением синтеза одной из

полипептидных цепочек глобина [1-4]. В результате, у больных развивается неэффективный эритропоэз с прогрессирующей гемолитической анемией. Заболевание, как и гемоглобинопатии, широко распространено в различных регионах земного шара эндемичных по наследственным аномалиям эритрона. Это страны Средиземноморского бассейна, Ближнего и Среднего Востока, Африки, Индии, Юго-Восточной Азии [5-7]. Талассемия в силу существующих национальных обычаев и традиций часто встречается в южных республиках СНГ: Азербайджане, Грузии, Узбекистане, Таджикистане, Туркменистане, Казахстане [4,8,9]. В Российской Федерации заболевание обнаружено в Дагестане, Поволжье среди татар и башкир. Среди русских частота гена β -талассемии в гетерозиготном состоянии не превышает 1% и это можно объяснить миграцией населения и увеличением числа смешанных браков [7,8].

Высокая частота распространения гетерозиготного носительства гена β -талассемии в Азербайджане способствует рождению значительного количества больных детей с тяжелой гомозиготной формой болезни, требующей постоянного проведения гемотрансфузий с десфералом, на протяжении всей жизни. По предварительным подсчетам один из 526 новорожденных детей является больным гомозиготной формой β -талассемии (гомоз. β -талассемия, анемия Кули). Поэтому, по частоте распространения, тяжести клинической симптоматики, осложнениям и методам терапии талассемии составляют одну из актуальных проблем для здравоохранения республики, как в медицинском, так и в социально-экономическом отношении [4]. Существующий арсенал современных лечебных средств применяемых для купирования анемии при β -талассемии, без учета функционального состояния печени и метаболизма железопорфиринового комплекса не позволяет достичь желаемых результатов. Вместе с тем, не исключается, что в развитие анемического синдрома при β -талассемии и гемоглобинопатиях важную роль играет, как неадекватная продукция эритропоэтина - гормона стимулирующего эритропоэз, так и сниженная чувствительность к нему эритроидных клеток-предшественниц эритропоэза [10,11].

До недавнего времени, практически единственным способом коррекции анемии при β -талассемии была гемотрансфузионная терапия с ее неконтролируемым отрицательным влиянием на иммунную и свертывающую системы крови [3,4]. Опасность заключалась в том, что регулярные гемотрансфузии приводят к иммуносупрессии и, как следствие, к присоединению интеркуррентной инфекции и иммунизации больного отсутствующими у него антигенами, с трудно предсказуемыми последствиями. Кроме того, частые гемотрансфузии способны ингибировать регенераторную активность эритроидного ростка костного мозга. Несмотря на то, что для гемотрансфузий характерна кратковременность достигнутого эффекта, данная процедура при β -талассемии еще опасна развитием прогрессирующего посттрансфузионного гемосидероза, с поражением жизненно важных органов и систем. Если при гомоз. β -талассемии перегрузка железом в основном связана с гемотрансфузиями, как основным методом ее лечения, то при промежуточной форме β -талассемии (ПТ) с повышенным всасыванием железа в желудочно-кишечном тракте. В результате, у больных развивается тяжелая печеночная, сердечная и эндокринная патология (цирроз печени, кардиомиопатия, сахарный диабет). Нарушение функционального состояния гипофиза вызывает развитие гипогонадизма и задержку роста больного. Не исключается развитие на фоне перегрузки железом гипотиреоза и гипопаратиреоза. Связанные с железом кардиологические осложнения являются основной причиной летального исхода больных с β -талассемией. Эти нарушения появляются, если в лечении наряду с гемотрансфузиями отсутствует железохелаторная терапия и тогда пациенты подвергаются железоиндуцированным изменениям в миокарде, которые в

конечном итоге приводят к аритмии, прогрессирующей застойной сердечной недостаточности и к внезапной смерти. Перечисленные осложнения объясняют необходимость поиска новых безопасных методов терапии при β -талассемии.

Переломным моментом в лечении анемического синдрома стала разработка с помощью генной инженерии и внедрение в клиническую практику эритропоэз-стимулирующих препаратов - рекомбинантных эритропоэтинов. Из них широкое применение нашли эпоэтин- α , эпоэтин- β и эпоэтин- ω [9-16]. Все эти формы эритропоэтинов в настоящее время находят применение в клинической практике, для купирования анемического синдрома при лимфопролиферативных заболеваниях, множественной миеломе и различных солидных опухолях. Появились работы по использованию эритропоэтинов при апластической анемии, острых лейкозах, миелоидных опухолях [10,11]. В последние годы опубликовано несколько работ по успешному применению рекомбинантных эритропоэтинов в комплексной терапии больных с талассемией (17-19). Отмечается, что эритропоэтины увеличивают уровень гемоглобина, снижают гемотрансфузионную зависимость и существенно улучшают общее состояние больных.

Эритропоэтин – гуморальный регулятор эритропоэза, который в норме в достаточном количестве синтезируется почками, а при необходимости и печенью. Гормон при β -талассемии способен стимулировать выживаемость эритроцитов и противодействовать апоптозу, обусловленному преципитацией излишних количеств α -глобиновых цепей. Эритропоэтин ускоряет образование ретикулоцитов, стимулирует процессы пролиферации, дифференциации и созревания детерминированных клеток-предшественниц эритроцитов. Кроме того, препарат активизирует потребность костного мозга в железе. При недостаточной продукции эритропоэтина, в костном мозге образуются неполноценные эритроциты создающие опасность развития гемолиза с прогрессирующей анемией и гипоксией, что в свою очередь отражается на выработке эндогенного эритропоэтина по механизму обратной связи, который трудно поддается восстановлению, даже с помощью лекарственных средств.

Изо дня в день расширяются показания к применению эритропоэтина в онкологии, гематологии, гинекологии, педиатрии и в других областях медицины, в той или иной мере связанных с необходимостью проведения рациональной и своевременной терапии больным с анемией. В опубликованных материалах по применению эритропоэтина у больных с различной патологией обращает на себя внимание хорошо документированная эффективность по его применению, когда с повышением уровня гемоглобина (Hb) отпадает необходимость в проведении гемотрансфузионной терапии. Несмотря на это, препарат до сих пор не нашел своего применения в качестве универсального средства при лечении анемии у пациентов с наследственной патологией крови, качество жизни которых зависит от гемотрансфузий.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось изучение эффективности эпоэтина- α в терапии больных гомозиготной и промежуточной формами β -талассемии и оценка его влияния на процесс гемообразования, на основные показатели железопорфиринового комплекса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находилось 60 больных с β -талассемией, в возрасте от 5 до 31 года (женщин- 23, мужчин- 37), проходивших обследование и лечение в НИИ гематологии и трансфузиологии и в Центре по талассемии г. Баку. В лечении всех больных использовался эпоэтин- α (препарат Эпрекс). В зависимости от применения в лечении эпрекса и гидроксимочевина больные были разделены на 3 группы: первую составили 15 больных с гомозиготной β -талассемией,

которые получали только эпрекс; вторую – 5 пациентов с гомозиготной β -талассемией, в лечении которых эпекс назначался в сочетании с гидроксимочевину; третью – 40 больных с промежуточной формой β -талассемии, также получавших эпекс и гидроксимочевину. Диагноз β -талассемии подтверждался с помощью проведения электрофореза Hb, определения количества HbA₂, фетального гемоглобина (HbF) и осмотической резистентности эритроцитов. С целью выявления фактора риска (склонность к тромбообразованию, артериальная гипертензия), перед началом лечения у больных собирался подробно анамнез, включая трансфузионный, проводился тщательный осмотр.

При поступлении общее состояние 20 больных с гомоз. β -талассемией оценивалось как тяжелое, причем у 12 из них, как компенсированное и у остальных декомпенсированное. Тяжесть состояния зависела от прогрессирующей гемолитической анемии, присоединения наследственного гемохроматоза и кожной порфирией, а у 10 пациентов от присоединения к основной патологии инфекционных вирусных гепатитов В и С. Чем раньше был инфицирован больной, тем с годами менее выраженными были биохимические изменения. Необходимо отметить, что при гомоз. β -талассемии, нарушения функциональной способности печени наблюдались с детских лет. У 5 больных с гомоз. β -талассемией обнаружен портальный цирроз печени. Возникшая гипоксия вызывала нарушение оксигенации жизненно важных органов и систем. В результате больных беспокоила нарастающая общая слабость, утомляемость, вялость, одышка, тяжесть и боли в области увеличенной селезенки. Анемия отражалась на общем развитии больных, влияла на качество жизни, снижении успеваемости в школе, трудоспособности. Больные отставали в физическом развитии. У них прогрессировали изменения в костной системе. Тяжесть клинического состояния больных зависела от объема расширенного плацдарма кроветворения, появления новых очагов экстрамедуллярного гемопоэза в нетипичных для него местах.

При гомоз. β -талассемии экспрессирующей β -гены талассемии наблюдается синдром Кули подобной анемии, но меньшей степени тяжести. Это промежуточная форма β -талассемии (thalassemia intermedia), которая у 13 из 40 обследуемых характеризовалась значительной гетерогенностью и мягким доброкачественным течением. Первые признаки заболевания у больных появлялись после 2-х летнего возраста и характеризовались гиперстозом свода черепа, анемией с гепатоспленомегалией. Болезнь протекала тяжело у новорожденных детей, средней тяжести - в школьном возрасте и в мягкой форме – во взрослом состоянии. С возрастом у всех обследуемых пациентов с промежуточной формой β -талассемии (ПТ) постоянными симптомами были анемия с внутриклеточным гемолизом, гемосидероз, гепатоспленомегалия и склонность к тромбообразованию.

В стационаре всем больным с гомоз. β -талассемией и с ПТ, с антианемической целью, наряду с гемотрансфузиями, плазмаферезом, гепатопротекторами назначался один из стимуляторов эритропоэза – эпоэтин- α (эпекс.). Применяя препарат как альтернативу гемотрансфузионной терапии, мы стремились уменьшить тяжесть анемического синдрома, степень перегрузки железом и улучшить общее состояние больных, тем самым способствуя переходу острого течения заболевания в хроническое. При гомоз. β -талассемии, за счет развития дополнительных очагов кроветворения уровень фетального Hb (HbF) в организме в несколько раз превышал норму (54-68%, при норме до 2%) и концентрацию параметра у пациентов с ПТ (3-4,5%), в связи с чем акцент в проводимой терапии при ПТ делался на одновременном назначении с эпексом гидроксимочевины. При этом учитывалась способность последней повышать синтез фетального Hb, в норме компенсирующего дисбаланс синтеза α /не α глобиновых цепей. У всех больных

преобладала перегрузка организма железом, часто тяжелой степени. Однако, принимая во внимание, что положительное действие эпрекса проявляет себя при достаточном содержании железа в организме, в наших случаях пациенты не нуждались в дополнительном поступлении элемента извне.

При гомоз.β-талассемии эпрекс назначался в основном при анемии средней и легкой степени тяжести, когда уровень Hb был менее 100 г/л. При уровне гемоглобина менее 80 г/л одновременно осуществлялась гемотрансфузионная терапия. Начальная лечебная доза эпрекса у больных старше 15 лет не превышала 150 ед/кг, что соответствовало 10000 МЕ/сут, подкожно, через день (месячная доза – 120 000 - 150 000 МЕ). Детям 5 – 15 лет препарат в начале лечения вводился в дозе 15 000 МЕ x 1 раз в неделю, под контролем уровня Hb и Ht. При отсутствии положительного эффекта через 4 недели лечения дозу увеличивали до 20 000 МЕ в неделю. Продолжительность курса терапии эпрексом у всех больных зависела от дальнейшего повышения уровня Hb и Ht, которые контролировались каждые 10 дней. Если через 4 недели не наблюдалось повышение содержания Hb на 10 г/л, то первоначальная доза препарата у взрослых больных равная 30 000 МЕ в неделю удваивалась (60 000 МЕ) и в такой дозировке больные продолжали принимать эпрекс еще месяц. При отсутствии ответа введение препарата приостанавливали и выясняли причину резистентности.

При ПТ начальная доза эпрекса в первые 4-6 недель составила 450 ед/кг (30 000 МЕ) в неделю. Однако ввиду медленного повышения уровня Hb и Ht, в течение последующих 8-9 недель доза препарата увеличивалась до 40 000 МЕ в неделю. У больных с хорошим ответом на проводимую терапию эпрексом доза препарата постепенно снижалась и к выписке равнялась 20000 МЕ в неделю. Такое количество эпрекса пациенты продолжали получать амбулаторно от 2 до 3 мес, под контролем Hb и Ht. Изменения в дозировке препарата корректировались во всех случаях, независимо от формы заболевания и вносились в индивидуальный протокол ведения больного. Это касалось и количества вводимой эритроцитарной массы, сеансов плазмафереза, концентрации десферала и применяемых гепатопротекторов, а также перечень других лекарственных препаратов используемых в лечении больных. При ПТ во время лечения эпрексом больным с профилактической целью назначались антикоагулянты непрямого действия (аспирин 50 мг). Гидроксимочевину принимали больные с ПТ старше 8 лет в дни приема эпрекса, в стационаре, в течение 6-8 мес, в дозе 1-1,5 г. в сутки. В процессе проводимой терапии доза препарата не менялась. Прием гидроксимочевины дважды приостанавливался у 3 больных, из-за присоединения острого респираторного заболевания и у 7, когда число лейкоцитов и тромбоцитов уменьшалось до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и $100 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Эпрекс с гидроксимочевинной были частью комплексной терапии, которая проводилась больным с целью борьбы с тяжелыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и эндокринной патологии (кардиомиопатия, цирроз печени, сахарный диабет).

Эффективность лечения больных эпрексом оценивали согласно общепринятым стандартам (табл. 1). Положительный эффект препарата регистрировался по уменьшению количества предъявляемых жалоб, улучшению общего состояния, снижению трансфузионной зависимости, повышению уровня Hb и Ht. Препараты не назначались больным с неконтролируемой артериальной гипертензией, с тяжелой патологией со стороны центральной нервной системы и системы гемостаза (склонность к гиперкоагуляции).

Таблица 1

Критерии для ответной реакции рекомбинантных эритропоэтинов

Полная ответная реакция (ПО)	Нормализация величины гематокрита
Значительная, хотя и неполная, ответная реакция (ЧО)	Отмена необходимости в трансфузиях Повышение гематокрита $\geq 6\%$ Достигнутый уровень гематокрита $\geq 30\%$
Незначительная ответная реакция: любой из критериев	Уменьшение необходимости в трансфузиях, по крайней мере на 50% Повышение гематокрита $\geq 6\%$, но гематокрит $< 30\%$ Достигнутый гематокрит $\geq 30\%$, но повышение гематокрита $< 6\%$

Так как больные с гомоз.β-талассемией, обычно поступали на лечение с анемией тяжелой степени, им трансфузии размороженными и отмытыми эритроцитами проводились регулярно (по 300 мл. 2-3 раза в неделю) в течение 1-1,5 мес, через лейкоцитарный фильтр (лейкостоп). Перед каждым введением эритроцитарной массы и в последующем больным вводился десферал, из расчета 40 мг/кг. В результате у больных улучшались показатели красной крови и общее состояние. Однако при приостановке гемотрансфузионной терапии концентрация Hb вновь снижалась. Нарастающая тяжесть анемии, а вместе с ней гипоксия постоянные симптомы при гомоз.β-талассемии, которые способствуют развитию сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности.

Исходя из вышеизложенного и принимая во внимание отрицательное влияние проводимой гемотрансфузионной терапии, с ее реакциями и осложнениями, лечение эпрексом больных с гомоз.β-талассемией начинали раньше, при уровне Hb ≤ 80 г/л. Учитывалось функциональное состояние печени. При нарушении ее функциональных показателей пациенты получали гепатопротекторы гептрал 800 мг x 2 раза. в неделю, либо редутокс 600 мг x 2 раза. в неделю, 5% витамин B6 до 6-8 мл. в неделю, в течение 1,5-2 месяцев, который оказывал положительный лечебный эффект на синтез порфиринов. По показаниям больным назначались сердечные препараты. Профилактика возможных осложнений, которые могли возникнуть у больных после приема эпрекса, предусматривала постоянный контроль за функциональным состоянием печени, артериальным давлением и системой гемостаза.

Для 5 больных с гомоз.β-талассемией во второй группе и 40 с ПТ была определена индивидуальная программа проводимой терапии, которая включала эпрекс и гидроксимочевину. У этих пациентов, после сбора анамнеза, перед терапией эпрексом, определялись показания и противопоказания к назначению препарата и гидроксимочевины. Для обследуемых пациентов с β-талассемией основными показаниями к началу лечения были: сниженные показатели Hb и Ht (< 80 г/л и $< 23\%$ соответственно), наличие симптомов прогрессирующей гипоксии, зависимость от гемотрансфузий, отставание в росте, борьба с гемохроматозом (сывороточное железо > 86 мкмоль/л., сывороточный ферритин > 615 нг/мл). Основу протокола лечения больных с β-талассемией составили лабораторные исследования, которые проводились регулярно: 1) общий анализ крови и подсчет тромбоцитов с ретикулоцитами осуществлялся до лечения, в течение проводимой терапии и в случаях изменения дозы эпрекса, до 2 раз в неделю; 2) основные биохимические показатели характеризующие функциональное состояние

печени, метаболизм железопорфиринового комплекса и систему гемостаза исследовались каждые 2 недели. Они включали в себя: изучение основных параметров свертывающей системы крови и печеночные пробы – аланинаминотрансферазу (АЛТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), тимоловую пробу. Указанные тесты сопоставлялись с содержанием в эритроцитах свободного протопорфирина (ПП) и величиной экскреции копропорфирина (КП) с мочой. Исследование обмена железа предусматривало, как применение общепринятых методов, так и современных, которые состояли из определения растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови (рТФР) и цинкпротопорфирина в эритроцитах [20, 21]. Сывороточный рТФР считается чувствительным индикатором эритропоэза и, следовательно, метаболизма железа. Имеется прямая связь между плотностью мембранных мест связывания трансферрина и клеточными потребностями в железе. Наиболее высокую плотность мест связывания трансферрина на поверхности мембран имеют эритробласты, нормобласты и ретикулоциты. В то же время, на мембранах зрелых эритроцитов этот процесс не определяется, что влияет на скорость синтеза Hb [20, 22]. Эти данные повышают ценность определения теста у пациентов с β -талассемией. Уровень рТФР изучался с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител фирмы «Orion diagnostika». Анализ значений параметра проводили с учетом нормативных величин представленных фирмой и подтвержденных стандартными сыворотками. Референтные значения рТФР соответствовали 1,6-2,9 мг/л. Измерение цинкпротопорфирина в цельной крови осуществлялось с помощью коммерческого набора фирмы «Helena» (Франция), норма - 27-68 мкмоль ЦПП/моль гема. Содержание сывороточного железа определяли по методу Henry, с использованием реактивов фирмы «Lachema» (Чехия), а уровень сывороточного ферритина исследовали иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «DRG» (США). В здоровой группе лиц уровень сывороточного железа составил 12,5-29,0 мкмоль/л, а концентрация сывороточного ферритина 40-180 нг/мл. Так, как при β -талассемии из-за развития гипоксии и гемосидероза угнетается выработка эндогенного эритропоэтина, в норме активизирующего эритропоэз, мы перед назначением эпнекса с диагностической целью у всех больных определяли параметр иммуноферментным методом ELISA. Анализ значений показателя осуществлялся с учетом нормативных величин применительно к условиям республики. Его референтные значения у 30 здоровых доноров составили 7-29 МЕ/л. Перед началом проводимой терапии эпнексом у больных с диагностической целью в сыворотке крови исследовалось содержание эндогенного эритропоэтина. При гомозиготной форме β -талассемии был получен широкий разброс данных этого параметра. Отмечалась неадекватная продукция эндогенного эритропоэтина относительно степени тяжести анемии. Так, до лечения у 14 больных уровень эндогенного эритропоэтина определялся ниже нормы (2,8-3,9 МЕ), а у остальных превышал ее (19-26 МЕ). В среднем по группе его значение равнялась $7,5 \pm 0,9$ МЕ, совпадая с гемосидерозом тяжелой степени, о чем свидетельствовали высокие показатели сывороточного железа, сывороточного ферритина, положительный десфераловый тест, сидеробластоз и сидероцитоз в костном мозге.

Уровень эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови больных с ПТ, в основном, соответствовал нормы. Ниже ее показатель определялся у 3-х пациентов с ПТ. Это были те случаи, когда основная патология осложнялась присоединением поздней кожной порфирии и инфекционных вирусных гепатитов В и С. Поэтому, в целом по группе пределы колебания сывороточного эритропоэтина составили 4-6 МЕ. Из-за неэффективного эритропоэза и регулярных гемотрансфузий не исключалось

отрицательное влияние прогрессирующего гемосидероза на выработку эндогенного эритропоэтина, следовательно, на гемопоэз в целом и результаты лечения.

Статистическая обработка включала определение общепринятых среднеарифметических величин (М) и ошибок средних ($\pm m$), методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину и анализировался дифференцированно, с учетом полученных результатов. При обработке данных использовались программы для электронной таблицы Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенные исследования показали, что в большинстве случаев больные положительно реагировали на проводимую терапию эпрексом. Как видно из таблицы 2, среди больных с гомоз.β-талассемией (1 группа) общий ответ составил 87%, при этом во всех случаях достигнут частичный ответ (ЧО).

Таблица 2

Эффективность эпекса у больных различными формами талассемии

Больные	Общий ответ (число, %)	ПО (число, %)	ЧО (число, %)	Нет ответа (число, %)
1 группа (n =15)	13 (87%)	нет	13 (87%)	2 (13%)
2 группа (n = 5)	5 (100%)	1 (25%)	4 (75%)	нет
3 группа (n = 40)	36 (90%)	31 (86%)	5 (14%)	4 (10%)

У остальных 2 (13%) пациентов имела место резистентность к препарату, которая сочеталась с гемолизом, о чем свидетельствовали усиленная иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек, ретикулоцитоз и высокий уровень общего билирубина в сыворотке крови (до лечения $3,4 \pm 1,2\%$ и $27,8 \pm 7,6$ мкмоль/л; после назначения эпекса в течение 3 недель лечения $39 \pm 1,3\%$ и $32,6 \pm 9,8$ мкмоль/л, соответственно). В то же время при назначении больным 2-й группы эпекса в сочетании с гидроксимочевинной положительный ответ составил 100%. Причем у 1 (25%) пациента зарегистрирован полный ответ (ПО), а у 4 (75%) – частичный ответ. Более показательны результаты лечения, полученные у больных 3-й группы. Из 40 пациентов с ПТ 36 (90%) ответили на лечение уже в первые 3-4 недели. Обращало на себя внимание, что в 86% случаев удалось получить ПО и лишь 4 (10%) пациента не ответили на данный вид терапии. Лечение их эпексом было прекращено. Следует отметить, что достигнутые результаты лечения эпексом не зависели от уровня сывороточного эритропоэтина.

В результате, при ПТ в 29 случаях удалось добиться стабилизации уровня Hb и Ht и полностью отказаться от гемотрансфузионной терапии. При этих показателях больные с ПТ переводились на поддерживающую терапию эпексом (до 20 000 МЕ в неделю) с гидроксимочевинной (500 мг х 2 раза в день, в дни приема эпекса) в течение 2-3 месяцев, с целью предупреждения возможного обострения заболевания. Количество гемотрансфузий при гомоз.β-талассемии сократилось на 50%. Поддерживающая терапия у пациентов с ПТ заключалась в назначении эпекса амбулаторно по 10 000-20 000 МЕ в течении 8-12 недель. При амбулаторном лечении, в условиях дневного стационара, больным назначался также десферал до 1 г. в неделю, витамин B6 до 4 мл. в неделю и гепатопротекторы (карсил 2 таб х 2 раза в день или 1 таб. гептрала в день).

Положительный эффект у всех пациентов сохранялся длительное время, по сравнению с больными, в лечении которых отсутствовали эпекс и гидроксимочевина. У них заметно сократилось количество посещений к врачу. Среди обследуемых больных в процессе проводимой терапии не выявлено связи между колебаниями эндогенного эритропоэтина и повышением уровня Hb и Ht.

Резистентность к приему эпрекса наблюдалась у 2 пациентов с гомоз.β-талассемией и у 4-х с ПТ. Ее основными причинами были: 1) нерегулярный прием препарата (не было возможности приобрести препарат); 2) развитие функциональной недостаточности печени, обусловленное, в основном, присоединением вирусного гепатита В или С, и обострением поздней кожной порфирии; 3) перегрузка организма железом тяжелой степени; 4) ошибочно рассчитанная начальная доза эпрекса. У 2-х больных с ПТ, после удвоения дозы вводимого препарата и проведения 4 сеансов плазмафереза, приема гептрала по 800 мг через день, в течение 2-х недель наблюдалось отчетливое улучшение общего состояния, функционального состояния печени и положительная ответная реакция на эпрекс в виде частичного ответа.

Гомоз.β-талассемия по клинико-лабораторным показателям гомоз.β-талассемия отличалась от ПТ. Общим для этих 2-х состояний оставалась перегрузка организма железом и функциональная недостаточность печени (АЛТ - $74 \pm 3,1$ МЕ/л и $117 \pm 4,1$ МЕ/л, ЛДГ - 315 ± 27 U/I и $326 \pm 5,9$ U/I, тимоловая проба - $22 \pm 1,5$ ед. и $25 \pm 1,4$ ед.), которые влияли на проводимую терапию. Продолжительность курса лечения эпрексом в стационаре составила для больных β-талассемией и ПТ 4 – 9 недель, а амбулаторно – 4- 6 недель. Обычно пациенты выписывались из клиники в относительно удовлетворительном состоянии, но с нестабильным эффектом. Такие больные нуждались в динамичном наблюдении в гематологическом учреждении, с постоянным контролем за показателями Hb и Ht, не реже 2-х раз в месяц, а за концентрацией протопорфирина в эритроцитах, копропорфирина в моче, сывороточного железа и сывороточного ферритина - 1 раза в месяц. Эти назначения исходили из того, что в данных группах больных, несмотря на положительный эффект полученный от проводимой терапии сохранялся риск прогрессирования гемолитической анемии. При неадекватно проводимой терапии в амбулаторных условиях, часто больные с гомоз.β-талассемией и реже с ПТ вновь поступали на лечение в стационар. Примечательно, что к этому времени уровень Hb у них не опускался до тех значений, которые наблюдались во время 1-й госпитализации, что свидетельствовало о положительном влиянии эпрекса на эритропоэз. Поддерживающая доза препарата при гомозиготной β-талассемии не превышала 20 000 МЕ в неделю, а при ПТ также 20 000 МЕ в сочетании с гидроксимочевинной до 2-3 капсулы (1000 – 1500 мг) в неделю. Сохранился прием десферала до 1 г. в неделю, витамина В6 и карсила. Два раза в месяц больным проводился лечебный плазмаферез. Отдаленные сроки наблюдения за больными с ПТ (более 2-х лет) показали, что назначение им эпрекса в дозе 20 000 МЕ в неделю и гидроксимочевинной до 3 капсул в неделю (1500 мг), каждые 2 недели месяца полностью снимает необходимость в назначении гемотрансфузий, поддерживая Hb на нормальном уровне. У больных уменьшалось количество предъявляемых жалоб, улучшался сон, появлялся интерес к учебе и к общению с друзьями. Они становились полноценными членами общества. Следовательно, назначение больным с ПТ эпрекса и гидроксимочевинной может служить альтернативой проведению гемотрансфузионной терапии у этой категории больных.

Образование гема Hb при гомоз.β- талассемии и ПТ глубоко нарушенный процесс, когда наряду с изменениями в синтезе молекул глобина у больных отмечаются нарушения в метаболизме железопорфиринового комплекса. Чем глубже изменения, тем тяжелее клиника заболевания. При поступлении у больных с гомоз.β-талассемией определялась гипохромная, микроцитарная анемия с выраженным анизо- и пойкилоцитозом, с мишеневидными эритроцитами и ретикулоцитозом. Средний объем эритроцитов (MCV) у больных определялся сниженным ($59,5 \pm 1,5$ фл.) и проводимая терапия эпрексом незначительно отразилась на его уровне ($62 \pm 1,6$ фл.). Изменения ассоциировались с

тяжестью гемолитического процесса и глубиной неэффективного эритропоэза (общий билирубин $56 \pm 2,5$ мкмоль/л., ретикулоциты $3,8 \pm 0,25\%$). Низкие показатели числа эритроцитов, уровня Hb и Ht - постоянный признак при гомоз.β-талассемии (до лечения $1,65 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л., $39 \pm 2,5$ г/л, $15,2 \pm 1,1\%$, соответственно). У больных почти 50% костномозговых элементов и более были представлены клетками эритроидного ростка с базофильной пунктацией и повышенным оборотом железа со сниженным его включением в эритроциты. Свободные гранулы железа определялись не только в нормобластах и в эритроцитах, но и большими скоплениями в межклеточном пространстве, покрывая сплошь поле зрения. Превышали допустимую норму фетальный Hb (HbF 54-68%) и HbA2 (3,6-4,7%).

При поступлении, в обследуемых группах больных имелись отклонения в работе печени, что без соответствующей терапии могло стать причиной слабого ответа на лечение эпрексом, например у пациентов с гомоз.β-талассемией. Нам впервые удалось проследить и подтвердить с помощью определения величины экскреции уропорфирина и копропорфирина с мочой развитие у больных функциональной недостаточности печени. При исследовании метаболизма порфиринов мы остановились на 2-х параметрах – концентрации свободного протопорфирина в эритроцитах и уровне копропорфирина в моче. Если 1-й показатель отражал конечный этап синтеза молекул гема, то 2-й свидетельствовал о функциональном состоянии печени (таблица 3).

Исходя из данных таблицы 3, у всех обследуемых, до лечения, несмотря на нормальную концентрацию протопорфирина в эритроцитах и значительное содержание железа в организме образование молекул гема было нарушенным процессом, по видимому вследствие недостаточной активности, либо синтеза в измененной печени фермента феррохелатазы, обеспечивающей соединение этих веществ. Существенные изменения в метаболизме железопорфиринового комплекса выявлены у пациентов с гомоз.β-талассемией, у которых с возрастом прогрессировал гемосидероз, о чем свидетельствовали данные сывороточного железа, равные 69-76 мкмоль/л, гиперферритинемия в сыворотке крови (1258-1420 нг/мл.), положительный десфераловый тест (3,2-4,8 мг/сут.), выраженный сидеробластоз (84-110%) и сидероцитоз (8-15%) в костном мозге. По мере снижения тяжести анемии повышался уровень рТФР в сыворотке крови (медиана 2,2 до 3,4 мкг/л) (рис.1).

В обеих группах больных мало менялась концентрация цинкпротопорфирина в эритроцитах, поэтому особой разницы в средних показателях теста периодов поступления и выписки не выявлено ($37 \pm 1,5$ и $34 \pm 1,4$; $41 \pm 1,6$ и $35 \pm 1,5$, при норме $39 \pm 1,7$ мкмольЦПП/моль гема). Несмотря на это, с подъемом уровня Hb концентрация цинкпротопорфирина хотя и незначительно, но уменьшилась.

В противоположность этим данным, при ПТ сниженное прежде количество рТФР, к концу лечения повысилось с 1,3-1,8 до 2,1-3,2 мкг/л. Повышение проходило параллельно снижению тяжести анемии. О том, что протопорфирин в эритроцитах больных с гомоз.β-талассемией не в полном объеме используется для образования Hb свидетельствовала медиана параметра, которая до лечения равнялась 4,8 мкмоль/л, а к концу 9-й недели повысилась до 5,4 мкмоль/л, подтверждая вывод о нарушенном синтезе фермента феррохелатазы у больных.

Таблица 3

Влияние эпрекса на основные параметры железопорфиринового комплекса при гомозиготной и промежуточной формах β-талассемии.

Параметры и период определения		Экспресс МЕ в неделю	Эритропоэтин МЕ/л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Сывороточное железо, мкмоль/л	Сывороточный ферритин, нг/мл	Эритроцитарный протопорфин, мкмоль/л	Растворимый трансферриновый рецептор, $\mu\text{г/л}$	Копропорфин в моче, нмоль/8.8 ммоль креат.
гомоэритроцитная форма β - талассемии, n=20	до лечения	-	2,8- 26	38-56 (46)	13-24 (16)	69-76 (72)	1258- 1420 (1390)	3.9-5.2 (4.8)	1.9-2.5 (2.2)	696-732 (712)
	2 недели лечения			44-65 (57)	16-25 (18)	70-76 (74)	786- 1010 (820)	3.6-4.9 (4.2)	1.7-2.6 (2.2)	576-630 (615)
	4-6 недель лечения	30000 60000		78-82 (80)	18-25 (21)	82-91 (86)	593- 761 (638)	4.7-5.6 (5.1)	2.1-3.1 (2.7)	551-649 (613)
	7-8 недель лечения и более	40000		85-105 (95)	24-30 (26)	65-72 (68)	588- 620 (612)	5.2-5.8 (5.4)	2,6-3,9 (3,4)	537-623 (594)
промежуточная форма β - талассемии, n=40	до лечения	-	4- 8 (6)	34-68 (52)	14.8- 16.5 (15.8)	62-99 (78)	680- 985 (896)	2.8-3.5 (3.2)	1.3-1.8 (1.42)	890- 1100 (990)
	2 недели лечения	30000		66-84 (80)	18-27 (23)	56-85 (79)	557- 680 (615)	2.7-3.6 (3.2)	1.6-2.1 (1.9)	600-660 (630)
	4-6 недель лечения	30000		88-105 (90)	22-27 (24)	55-75 (64)	457- 583 (496)	2.4-2.6 (2.3)	1.8-2.8 (2.5)	372-431 (405)
	8-9 недель лечения и более	40000		90-115 (108)	23-29 (26)	54-69 (62)	424- 550 (490)	1,8-2,3 (2.2)	2.1-3,2 (2.8)	240-281 (260)
Группа здоровых лиц			7- 29	120- 140	33-43	12,5- 29	40- 180	1,8-6.4	1,6-2,9	41-118

При ПТ синтезированный протопорфин использовался для образования молекул гема более активнее, чем при гомоз. β -талассемии. Поэтому, по мере купирования анемии количество ПП в эритроцитах заметно снижалось (до лечения медиана 3,2 мкмоль/л., к концу 9-й недели-2,2 мкмоль/л). Положительные печеночные пробы (АЛТ, ЛДГ, тимоловая проба), свидетельствующие о функциональной недостаточности печени у больных совпадали с повышенной экскрецией копропорфина с мочой, на протяжении всего пребывания больных в клинике (рис.2).

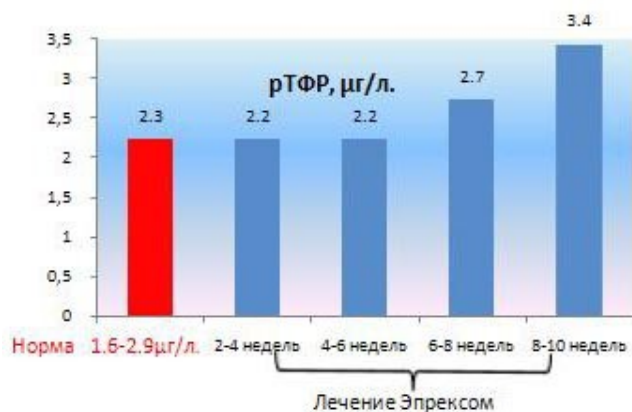


Рис. 1. Медиана рТФР при гомоз. β -талассемии.
гомоз. β -талассемии.

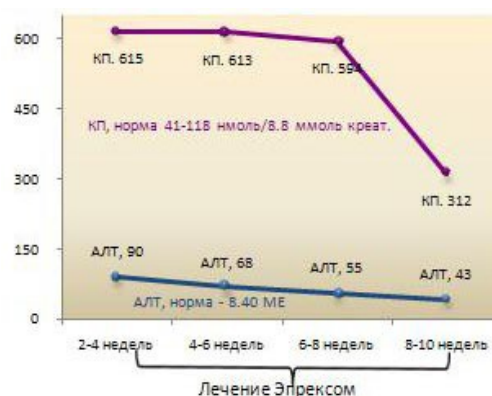


Рис. 2. Медиана КП и АЛТ при

Следовательно, тяжесть состояния пациентов может усугубляться не только гемолитической анемией, но и нарушенной работой печени.

Проведенные исследования по применению эпоэтина- α (эпрекса) в 3-х группах больных с β -талассемией позволяют обобщить полученные результаты и сделать следующие выводы:

- 1) из-за постоянно прогрессирующего гемосидероза и нарастающей гипоксии при β -талассемии, независимо от формы заболевания снижено образование эндогенного эритропоэтина и поэтому перед назначением больным эпрекса нет необходимости в обязательном его определении;
- 2) лечение гомоз. β -талассемии рекомендуется начинать в среднем с 30 000 МЕ и не превышать 40 000 МЕ (не более 500 ед/кг), так как увеличение концентрации препарата до 60 000 МЕ часто способствует усилению гемолитического процесса и функциональной недостаточности печени. Препарат следует вводить дробно по 10 000 МЕ, подкожно 3 раза в неделю на фоне гемотрансфузий (если в этом есть необходимость), дезинтоксикационной и симптоматической терапии. По получению положительного эффекта, когда уровень Hb и Ht приближается к 105 г/л и 30 % соответственно, пациентов переводят на амбулаторное лечение, с целью поддержания достигнутого уровня показателей. При этом, доза вводимого эпрекса у больных не превышает 20 000 МЕ неделю (не более 300 ед/кг). Проведение основного лечения эпрексом в стационаре занимает 4 – 8 недель, а амбулаторно от 8 до 12 недель (суммарный курс около 20 недель).
- 3) курс лечения эпрексом пациентов с ПТ в стационаре составляет от 4 до 9 недель. Наиболее приемлемой лечебной дозой препарата можно считать 30 000 МЕ в неделю, так как при этой его концентрации и при отсутствии тяжелых нарушений со стороны функционального состояния печени уровень Hb и Ht повышается в течение первых 3-х недель лечения и держится длительное время. Прием эпрекса рекомендуется сочетать с гидроксимочевинной в дозе 1,5 г в сутки x 3 раза в неделю. Последний сохраняется в назначениях, в дозе до 1 г. в сутки, при переводе пациентов на амбулаторное лечение, когда концентрация эпрекса снижена до 20 000 МЕ. Поддержка достигнутого уровня Hb в амбулаторных условиях длится 2-3 месяца.

4) эпрекс не излечивает больного β -талассемией, но позволяет избежать тяжелых осложнений связанных, как с основным заболеванием, так и с последствиями гемотрансфузионной терапии, тем самым положительно влияя на качество жизни

больных. Эпрекс не может применяться для экстренного купирования анемии, но он может способствовать переходу острого течения заболевания в хроническое;
 б) применение эпрекса и гидроксимочевины в составе комплексной терапии при ПТ купирует анемический синдром, тем самым сокращает зависимость от гемотрансфузий. Метод высокоэффективен и применение его у больных вполне оправдано;
 7) исследование копропорфирина в моче на раннем этапе диагностического поиска подтверждает развитие при β -талассемии функциональной недостаточности печени; прием эпрекса более 2-3 месяцев способствует снижению степени перегрузки железом организма у больных β -талассемией.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Aessopos A., Farmakis D., Deftereos S. et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. - P. 1523-1530.
- Nassar A. Rechdan J. Usta et al. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns // *SMFM 25 th Annual Scientific Meeting* - 2005; abstr. 126700.
- Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Болезни перегрузки железом // *МИД Медпрактика, М.*, 2004 - . С. 10-16.
- Rüstəmov R., Rəsədov S. Azərbaycanca hemoglobinopatiyaların klinik, hematoloji və molekulyar xüsusiyyətləri və onların respublika ərazisində yayılması ganuna uyğunluqlar // *International conference Aktual problems of thalassemia.* - Baku. - 2007. - P. 41-59.
- Aytemiz Gürgey. Türkiye thalassemia problem // *International conference Aktual problems of thalassemia.* – Baku. - 2007. - P. 23.
- Ghazi O. Tadmouri, A. Nazli Basak. beta-thalassemia in Turkey; A review of the clinical epidemiological molecular and evolutionary aspects // *Hemoglobin* 25/2, (2001). P. 227-239.
- Shamov I.A. Hemoglobinopathies of the Dagestan // *International conference Aktual problems of thalassemia.* - Baku. - 2007. - P. 24-39.
- Cunningham M.J., Macklin E.A., Neufeld E.J. et al. Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North Amerika // *Blood.* - 2004. 104. P.34-39.
- Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Анемия у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение // *Макс-Пресс.* - 2006. - С. 18-26. .
- Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Эритропоэтины в лечении анемии у пациентов с гематологическими и солидными опухолями. // *Вестник гематологии.* - 2010. -Том 6. - №2. - С. 124-135.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий // *М.*, С. 13-21.
- Eschbach J.W. Iron requirements in erythropoietin therapy // *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005. – Vol. 18. – P. P. 347-361.
- Vansteenkiste J., Wanters I. The use of darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy induced anaemia // *Expert Opin Pharmacother.* - 2005. – Vol. 6. - P. 429-440.
- Maiese K., Li F., Chong Z.Z. New avenues of exploration for erythropoietin. // *JAMA* 2005. – Vol. 293. - P. 90-95.
- Del Vecchio L., Pozzoni P., Andrulli S. et al. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin // *J. Ren Nutr.* - 2005. – Vol. 15. - P.137-141
- Donato H. Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children // *Expert Opin Pharmacother.* - 2005. – Vol. 6. - P.723-734.

Rachmilewitz E.A., Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassemi//[Ann. N Y Acad Sci. – 1998. – Vol. 850. – P. 129-138.](#)

Makis A.C., Chaliasos N., Hatzimichael E.C., Bourantas K.L. Recombinant human erythropoietin therapy in a transfusion-dependent beta-thalassemia major patient// [Ann Hematol. – 2001. – Vol. 80. – P. 492-495.](#)

Nisli G., Kavakli K., Aydinok Y. et al. Recombinant erythropoietin trial in children with transfusion-dependent homozygous beta-thalassemia// [Acta Haematol. – 1997. – Vol. 9. – P. 199-203.](#)

Бокова Е.В., Ковригина Е.С., Румянцева Ю.В. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей//Российский педиатрический журнал. - 2006. - № 6. - С. 47-52.

Ковригина Е.С., Карамян Н.А., Казанец Е.Г. Цинкпротопорфирин в диагностике дефицита железа у детей //Педиатрия. - 2007.- Том 52, № 5.- С. 22-26.

Frazier J.L., Caskey J.H., Yoffe M., Seligman P.A. Studies of the transferrin receptor on both human reticulocytes and nucleated human cells in culture: comparison of factors regulating receptor density. – J. Clin.Invest. – 1982. Vol. 69. - P. 853-865.