

**ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ГОМОЗИГОТНОЙ ФОРМЕ В-ТАЛАССЕМИИ**

Д.А. БАЙТАЕВА¹, С.С. БЕССМЕЛЬЦЕВ²

1-Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
им. Б.А. Эйвазова, г. Баку (retopor@yandex.ru)

2-Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург (bloodscience@mail.ru)

**THE USING OF DIFFERENT PROGRAMS OF HEMOTRANSFUSION THERAPY IN
HOMOZYGOUS FORMS OF BETA-THALASSAEMIA**

D.A.Baytayeva¹, S.S.Bessmeltsev²

¹Azerbaijan Institute of Scientific-Researching of Hematology and Transfusiology, Baku

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

Резюме

В статье представлены результаты применения различных программ гемотрансфузионной терапии у больных с гомозиготной формой β -талассемии. Установлено, что на выбор программы терапии оказывало влияние присоединение сопутствующей наследственной патологии крови, функциональное состояние печени и метаболизм железопорфиринового комплекса. Показано, что если трансфузии эритроцитарной массы применялись в сочетании с десфералом, гепатопротекторами и лечебным плазмаферезом, то анемический синдром у больных с гомозиготной формой β -талассемии купировался легче, а полученный эффект сохранялся более длительное время. Проведение сеансов плазмафереза способствовало снижению числа побочных реакций и осложнений, количества гемотрансфузий и степени перегрузки железом организма больных.

Ключевые слова: гомозиготная β -талассемия, протопорфирин, десферал, плазмаферез, эритроцитарная масса.

Summary

The article represents the results of different programs of hemotransfusion therapy in patients with homozygous forms of β -thalassemia. The selection of therapeutic program must be based on the analysis of hereditary pathology of blood system, the capacities of liver and the metabolism of ferroporphyrine complex. The usefulness of complex therapy which includes the transfusion of red blood cells components, the using of deferoxamine, hepatoprotectors and

plasmapheresis was demonstrated. The therapy of anemia syndrome in these cases was easier and the therapeutic effect was more stable. The using of plasmapheresis leads to the depletion of side effects, omission of additional hemotransfusions and decrease of ferric overload.

Key words: homozygous β -thalassemia, protoporphyrine, deferoxamine, plasmapheresis, red blood cells components

Гипохромная микроцитарная анемия одно из основных осложнений гомозиготной формы β -талассемии [1-4]. Развивающаяся при этом гипоксия является тем универсальным повреждающим фактором, для купирования которой необходимо применение целенаправленной терапии. Одновременно у больных, из-за неэффективного эритропоэза, прогрессирует гемосидероз с развитием тяжелых, часто необратимых изменений со стороны сердечно-сосудистой и костной систем, функционального состояния органов дыхания, печени, почек и желез внутренней секреции [5-7]. Это объясняет причину регулярного назначения гемотрансфузионной терапии больным с гомозиготной формой β -талассемии, которая в настоящее время остается единственным средством экстренной помощи.

До недавнего времени смерть пациентов с гомозиготной формой β -талассемии наступала в течение первых лет жизни. В настоящее время, несмотря на достигнутый прогресс в лечении талассемии (правильно подобранная трансфузионная терапия в сочетании с хелаторами, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и спленэктомия), прогноз болезни продолжает оставаться неблагоприятным [8-13]. Применение при гомозиготной форме β -талассемии регулярных гемотрансфузий способствует наступлению положительного лечебного эффекта [14-15]. Причем, если программа гемотрансфузий начата рано, то рост и развитие ребенка не страдают, степень гепатоспленомегалии минимальна, размеры сердца не изменяются, предотвращается ранняя деформация костей скелета. Для лечения гомозиготной формы β -талассемии применяются три программы гемотрансфузионной терапии: «супертрансфузионная», «гипертрансфузионная» и «умеренная» [15-16]. Программа интенсивных гемотрансфузий, предусматривает назначение больным с талассемией интенсивного курса лечения размороженными отмытыми эритроцитами. В тоже время в ряде европейских стран используется «умеренная» гемотрансфузионная программа, рекомендованная Международной Федерацией Талассемии, согласно которой претрансфузионный уровень гемоглобина (Hb) при талассемии составляет 90-105 г/л [16]. Дети больные β -талассемией, у которых Hb поддерживается на уровне 100 г/л и более, развиваются удовлетворительно и ведут нормальный образ жизни. Потребность в гемотрансфузиях при гомозиготной β -

талассемии повышается, если заболевание осложняется синдромом гиперспленизма. Однако применение регулярных гемотрансфузий нередко сопровождается развитием посттрансфузионных реакций и осложнений, а так же заражением трансмиссивными инфекциями, что затрудняет их дальнейшее применение в полном объеме. Основной причиной реакций и осложнений, кроме нарастающего гемосидероза, могут быть сенсибилизация к антигенам эритроцитов, лейкоцитов и к белкам сыворотки крови, поэтому вполне обосновано гемотрансфузионную терапию относят к «операции риска», опасной развитием серьезных клинических последствий [17-19]. В результате своей нестабильности гемотрансфузии мало влияют на качество жизни больных, у пациентов сохраняется слабость, тревога, нарушен сон, снижена социальная активность и внимание, сохраняется чувство безнадежности и одиночества.

Таким образом, в настоящее время не существует кардинального метода лечения гомозиготной формы β -талассемии, а спленэктомия и пересадка костного мозга показаны не всем больным. Основным методом лечения пациентов с наследственной патологией крови остается гемотрансфузионная терапия, проведение которой систематически, в течение всей жизни, имеет свои негативные стороны, воздействующие на жизненно важные процессы в организме. Поэтому, поиск новых модификаций проводимых гемотрансфузий является актуальным и имеет большое практическое значение.

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности применения различных программ гемотрансфузионной терапии в комплексе с хелаторами, гепатопротекторами и сеансами лечебного плазмафереза (ПА) у больных с гомозиготной формой β -талассемии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 65 пациентов с гомозиготной формой β -талассемии в возрасте от 2 до 37 лет (медиана - 18 лет), из них мужчин – 39, женщин – 26. Больные были разделены на 3 группы: 1-ю составили 25 больных с гомозиготной формой β -талассемии без сопутствующей наследственной патологии эритрона, 2-ю – 20 больных в сочетании с наследственным гемохроматозом (НГХ) и 3-ю – 20 больных с сопутствующей поздней кожной порфирией (ПКП).

При поступлении у больных был собран анамнез. Семейно-генетические исследования указывали на наследственный характер β -талассемии. В анамнезе у пациентов имели место родственные браки, которые являются, как известно, одной из основных причин столь широкого распространения патологии. Отдельные больные были членами одной семьи. Диагноз β -талассемии основывался на результатах электрофореза гемоглобина и осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ). В пользу диагноза свидетельствовал высокий уровень HbA2 ($> 3,5\%$) и HbF ($> 2\%$), положительная ОРЭ и

выявление в периферической крови гипохромных мишеневидных эритроцитов. После установления диагноза больные с гомозиготной β -талассемией обследовались на носительство гена НГХ. Антигенное тестирование по HLA проводилось методом Terasaki [1970] с помощью набора тестовых анти-HLA сывороток. С целью выявления случаев сочетания гомозиготной формы β -талассемии с ПКП изучалась активность фермента уропорфириноген-декарбоксилазы (УПГ-Д), которая у 20 больных была ниже 72% (норма 90-100%).

Во всех группах заболевание имело схожую клиническую картину, которая варьировала по степени тяжести и зависела от сопутствующей наследственной патологии крови. Все больные были трансфузионно-зависимыми. Общее состояние 14 больных 1-й, 8 – 2-й и 9 – 3 группы расценивалось как средней тяжести, а остальных – тяжелое. У больных с гомозиготной β -талассемией усиленный эритропоэз способствовал расширению диплоэтических полостей и появлению свежих очагов экстрамедуллярного гемопоэза, с последующим развитием деформации костного скелета. В результате, для больных с гомозиготной формой β -талассемии был характерным внешний вид – отставание в физическом развитии и «монголоидный» тип лица. Кожа и видимые слизистые были желтушными с землистым оттенком. У больных определялся увеличенный в объеме живот за счет гепатоспленомегалии. В большинстве случаев селезенка плотная с гладкой поверхностью занимала всю левую половину брюшной полости, сдавливая рядом расположенные органы. При сопутствующем НГХ к перечисленным симптомам присоединялась выраженная коричневая пигментация кожи и признаки гиперспленизма. У 6 из 20 больных с гомозиготной β -талассемией и ПКП наблюдалась повышенная фотосенсибилизация кожи на открытых участках тела с глубокими рубцовыми изменениями, трудно поддающихся заживлению.

В проводимых исследованиях мы стремились с помощью различных программ гемотрансфузионной терапии, применяя их в сочетании с другими видами лечения, выработать метод, который купировал бы анемический синдром у больных с гомозиготной формой β -талассемии на длительное время. Сложность проблемы заключалась в том, что гомозиготная форма β -талассемии сочеталась с другими не менее тяжелыми наследственными заболеваниями крови, такими как наследственный гемохроматоз и поздняя кожная порфирия, которые отрицательно влияют на прогноз. При назначении терапии учитывались масса тела и рост больного, исходный уровень гемоглобина и гематокрита (Ht), трансфузионный перерыв, функциональная способность печени, степень перегрузки железом и состояние сердечно-сосудистой системы (наличие кардиомиопатии).

Терапия осуществлялась в виде двух программ «усиленной» и «умеренной», с модифицированной дозой вводимых размороженных отмытых эритроцитов, которые инфузировались через лейкоцитарный фильтр. Гемотрансфузии сочетались с приемом десферала (дефероксамина) и гепатопротекторов и проведением лечебного плазмафереза (ПА). В процессе лечения учитывалось, что концентрация гемоглобина (Hb) не должна превышать 120-130 г/л, во избежание опасности возникновения тяжелых нарушений со стороны свертывающей системы крови. Приемлемая доза десферала рассчитывалась исходя из степени перегрузки организма железом (по концентрации сывороточного железа и ферритина, данных десфералового теста и результатам биопсии печени) и количества железа вводимого с каждой дозой эритроцитарной массы. Проведение хелаторной терапии в комплексе с ПА вполне оправдано, так как применение гемотрансфузий по «усиленной» и «умеренной» программам создает дополнительную нагрузку на метаболизм железа, повышая и без того высокую степень перегрузки железом в организме больных с гомозиготной формой β -талассемии. Учитывая тяжесть состояния больных, первый этап лечения проводился в отделении интенсивной терапии.

При поступлении и в процессе проводимой терапии всем пациентам проводились следующие исследования: 1) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов, гематокрит, эритроцитарные параметры (RBC, MCV, MCH, MCHC); 2) основные биохимические показатели характеризующие метаболизм железопорфиринового комплекса и функциональное состояние печени [аланинаминотрансфераза (АЛТ), гаммаглутаминтранспептидаза (ГГТ), тимоловая проба]. Полученные результаты сопоставлялись с содержанием в эритроцитах свободного протопорфирина (ПП), который определялся по методу T. Dressel и J.Falk (1956) (норма – $4,3 \pm 0,3$) и величиной экскреции копропорфирина (КП) с мочой, который исследовался по методу S. Schwarts et al. (1951) и P. Koskelo (1956) (норма – $69,3 \pm 4,6$).

При гомозиготной форме β -талассемии, кроме изменений в синтезе молекул глобина, нарушен обмен железа. В связи с этим, большую диагностическую ценность представляет исследование основных показателей обмена железа на фоне гемотрансфузий. Как известно, при переливании 1 л эритроцитарной массы больной получает до 750 мг железа, а при достижении концентрации элемента равной 13-15 г в организме нередко возникают тяжелые осложнения [2,3]. Изучение обмена железа осуществлялось, как с помощью общепринятых методов, так и современных, включая определение растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови (pТФР) [20]. Значение pТФР в контрольной группе здоровых лиц составило $2,3 \pm 0,3$ мкг/л.

О состоянии обмена железа свидетельствовали показатели сывороточного железа

(СЖ) и общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС), которые определялись по методу R. Henry et al. (1958). Норма $18,9 \pm 0,79$ мкмоль/л и $58,6 \pm 1,3$ мкмоль/л соответственно. Ферритин-маркер оценки запасов железа изучался плащечным иммуноферментным методом с использованием набора DRG (США). В норме количество сывороточного ферритина (СФ) составляет $76 \pm 4,9$ нг/мл. Исследовалось содержание сидеробластов (СБ) и сидероцитов (СЦ) в костном мозге. Нормальный уровень СБ равняется $24,5 \pm 0,98\%$, а СЦ – $2,8 \pm 0,7\%$. Показания десфералового теста у здоровых лиц не превышали $0,79$ – $1,63$ мг/сутки (в среднем $1,28 \pm 0,06$). Для его исследования применялся метод R. Henry et al. (1958). Для оценки метаболизма железопорфиринового комплекса обследованы 30 практически здоровых лиц в возрасте от 16 до 32 лет (медиана 24 года), ранее не сдававшие кровь. 30 пациентам (10 из каждой группы) осуществлена пункционная биопсия печени, которая подтвердила тяжелый гемосидероз и фиброзные изменения в органе. Всем больным с гомозиготной формой β -талассемии проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

После подтверждения диагноза больным с гомозиготной формой β -талассемии (1 группа) гемотрансфузионная терапия осуществлялась по модифицированной нами «усиленной» программе. В первые 3 дня эритроцитарная масса вводилась в количестве 300 мл x 2 раза в сутки, под контролем уровня Hb и Ht. Ежедневный прирост Hb на 10-15 г/л расценивался как положительный эффект на проводимую терапию. Кроме гемотрансфузий больные получали десферал (1 г в день) и 2 гепатопротектора (гептрал 400 г в день и карсил 3 таб. в день). При повышении уровня Hb и отсутствии реакций и осложнений, в следующие 4 дня доза вводимой эритроцитарной массы снижалась до 300 мл x 1 раз в сутки, а десферал и гепатопротекторы сохранялись в той же дозировке. Последующие 7-8 дней назначение трансфузии эритроцитарной массы определялось общим состоянием больного и данными гемограммы. Обычно достаточным было 2-3 введения в неделю по 300 мл в сочетании с 3 г десферала и приемом гепатопротекторов. При развитии гемотрансфузионных реакций назначался ПА (до 2-х сеансов в неделю). Первый курс гемотрансфузионной терапии по «усиленной» программе не превышал 15-16 дней. На следующем этапе лечения, когда уровень Hb у больных повышался до 70-75 г/л, терапия продолжилась по «умеренной» программе. Согласно ей количество вводимой эритроцитарной массы не превышало 300 мл в неделю в течение 2 недель на фоне ПА (до 2-3 раз в неделю). Больные получали 3 г десферала в неделю и карсил до 2 таб. в сутки. При уровне Hb 100-105 г/л больные с гомозиготной формой β -талассемии выписывались с рекомендацией дальнейшего продолжения лечения в условиях дневного стационара. Терапия продолжалась по «умеренной» программе, из расчета 2 введения эритроцитарной

массы в месяц (разовая доза 200-300 мл). Прием десферала осуществлялся накануне введения больным эритроцитарной массы и не превышал 2 г в неделю. Лечение по «умеренной» программе амбулаторно занимало от 3 до 4 мес.

Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась путем определения общепринятых среднеарифметических величин (М) и ошибок ($\pm m$) методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину. Использовались программы для электронной таблицы Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ «Statistica 6».

Результаты и обсуждение. У больных гомозиготной формой β -талассемии изменения в показателях эритроцитарных параметров совпадали с тяжестью гемолитического процесса и с глубиной неэффективного эритропоза (см. табл. 1). Анемия определялась гипохромной, микроцитарной с анизо- и пойкилоцитозом, с мишеневидными эритроцитами и ретикулоцитозом, как до, так и после лечения. Всем больным с гомозиготной формой β -талассемии, учитывая тяжесть анемического синдрома (уровень Hb не превышал в 1-й группе $34 \pm 1,1$ г/л, во 2-й – $38 \pm 1,05$ г/л, в 3-й – $54 \pm 1,9$ г/л), лечение осуществлялось по модифицированной нами «усиленной» программе.

В 1-й группе проведение терапии дало явный положительный результат. Уровень Hb ежедневно повышался на 10-15 г/л и к концу 10-го дня лечения достиг 64 г/л. В последующие 15 дней лечение гемотрансфузиями продолжилось по «умеренной» программе. На этом этапе лечение было дополнено сеансами ПА и назначением гептрала.

Таблица 1.

Влияние гемотрансфузий на лабораторные тесты при гомозиготной β -талассемии.

Примечание: д/л и п/л- до и после лечения; RBC – количество эритроцитов; Hb – гемоглобин; MCV – средний объем эритроцита; MCH - среднее содержание гемоглобина в

Тесты и их норма		гомоз.β-th (n=25), M±m		гомоз.β-th+HГХ (n=20), M±m		гомоз.β-th+ПКП (n=20), M±m	
		Усиленная программа	Умеренная программа	Усиленная программа	Умеренная программа	Усиленная программа	Умеренная программа
RBC x 10 ¹² /л 4,3-5,2	д/л	2,05±0,09	2,97±0,1	1,54±0,42	3,05±0,18	1,65±0,07	2,51±0,1
	п/л	3,78±0,25*	3,98±0,3	3,56±0,6*	4,3±0,27	3,15±0,14*	4,2±0,3
Hb, г/л 120-140	д/л	54±1,9	82±5,4	38±1,05	86±2,7	34±1,1	78±5,5
	п/л	92±4,8*	118±10,5*	90±4,1*	110±6,2*	94±5,5*	115±10,7*
MCV, фл 72-93	д/л	58,3±1,93	63,4±2,9	54,5±1,4	64,2±1,8	53,6±2,5	62,7±3,5
	п/л	62,7±2,7	68,1±4,2	61±2,5	67,7±2,9	59,8±2,7	68,8±5,7
MCH, пг 25-32	д/л	14,7±0,35	18,2±0,53	13,8±1,9	16,1±3,2	15,8±0,4	18,5±0,5
	п/л	17,3±0,4	19,6±0,58	15,6±2,7	18,2±4,6	19,4±0,6	21,1±1,1
MCHC, г/л 33,2-38,0	д/л	297±0,2	339±0,4	287±2,9	340±5,2	309±5,1	312±5,9
	п/л	326±0,35	347±0,5	321±4,9	357±5,7	322±6,2	331±6,5
АЛТ, МЕ/л 8-40	д/л	64,4±2,8	47,3±2,4	89±4,4	71,6±4,2	112,5±9,1	88,2±5,1
	п/л	48,3±2,1	35±1,8	58,5±1,4*	42,2±1,9*	78,6±7,3*	67,5±3,8
ГГТ, ЕД/мг 25-30	д/л	91±4,3	78±4,9	121±6,4	102±7,9	134±12,5	109±8,2
	п/л	72±5,1	46±2,8*	115±5,2	80±6,1	117±9,9	77±4,6

отдельном эритроците; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гаммаглутаминтранспептидаза; * - различие между показателями до и после лечения ($P \leq 0,05$).

С их помощью удалось значительно улучшить общее состояние больных, уменьшить иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек, сократить число приступов сердечной недостаточности (до 5,5%), улучшить функциональное состояние печени, о чем свидетельствовало снижение активности АЛТ и ГГТ, а также содержание копропорфирина (КП) в моче (с 388 до 292 нмоль/8,8 ммоль креат.).

После применения лечебного ПА в 1-й группе ни в одном случае не наблюдалось ни ранних, ни поздних посттрансфузионных осложнений. Постоянно пониженной определялась ОЖСС (см. табл. 2). В целом больные 1-й группы удовлетворительно перенесли комбинированное лечение с помощью 2-х программ. Анемия купировалась (Hb - 100-110 г/л). Больные выписывались и переводились на амбулаторное лечение.

Таблица 2.

Влияние гемотрансфузий на железопорфириновый обмен при гомозиготной β -талассемии.

Тесты и их норма		гомоз. β -th (n=25), M $\pm$ m		гомоз. β - th +НГХ (n=20), M $\pm$ m		гомоз. β - th +ПКП (n=20), M $\pm$ m	
		Усилен- ная програм- ма	Умеренная програм- ма	Усилен- ная програм- ма	Умеренная програм- ма	Усилен- ная програм- ма	Умеренная программа
СЖ мкмоль/л 18,9 $\pm$ 0,79	д/л	94 $\pm$ 7,1	63 $\pm$ 4,8	99 $\pm$ 6,8	73 $\pm$ 2,1	68 $\pm$ 5,1	64 $\pm$ 3,9
	п/л	77 $\pm$ 5,2	42 $\pm$ 3,5*	81 $\pm$ 5,4	59 $\pm$ 1,5	54 $\pm$ 3,2	41 $\pm$ 1,57*
ОЖСС мкмоль/л 58,6 $\pm$ 1,3	д/л	29 $\pm$ 2,1	36 $\pm$ 1,2	24 $\pm$ 1,1	31 $\pm$ 1,2	34 $\pm$ 2,9	48 $\pm$ 2,4
	п/л	39 $\pm$ 2,8	52 $\pm$ 2,8	38 $\pm$ 1,5	44 $\pm$ 2,3	42 $\pm$ 3,4	57 $\pm$ 2,7
рТФР, мг/л 2,3 $\pm$ 0,3	д/л	5,9 $\pm$ 0,27	5,2 $\pm$ 0,09	6,1 $\pm$ 0,22	5,9 $\pm$ 0,11	6,7 $\pm$ 0,31	5,8 $\pm$ 0,16
	п/л	4,1 $\pm$ 0,19*	3,6 $\pm$ 0,06*	5,3 $\pm$ 0,19	4,3 $\pm$ 0,06	4,9 $\pm$ 0,12	3,8 $\pm$ 0,1*
СФ, нг/мл 76 $\pm$ 4,9	д/л	948 $\pm$ 43	664 $\pm$ 115	1391 $\pm$ 262	952 $\pm$ 53	897 $\pm$ 48	499 $\pm$ 35
	п/л	647 $\pm$ 29	318 $\pm$ 62*	728 $\pm$ 82*	622 $\pm$ 20*	615 $\pm$ 23	385 $\pm$ 31
ДФ. тест, мг/сут. 1,28 $\pm$ 0,06	д/л	2,1 $\pm$ 0,08	2,7 $\pm$ 0,05	3,6 $\pm$ 0,15	2,3 $\pm$ 0,05	2,6 $\pm$ 0,16	3,8 $\pm$ 0,19
	п/л	2,9 $\pm$ 0,09	3,9 $\pm$ 0,14	3,1 $\pm$ 0,09	4,5 $\pm$ 0,08*	3,9 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,12
ПП мкмоль/л 4,3 $\pm$ 0,3	д/л	6,3 $\pm$ 0,5	5,8 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,3
	п/л	4,4 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,4
КП нмоль/8,8 ммоль креат 69 $\pm$ 4,6	д/л	387 $\pm$ 35	250 $\pm$ 30	596 $\pm$ 59	488 $\pm$ 16	715 $\pm$ 62	612 $\pm$ 54
	п/л	334 $\pm$ 30	149 $\pm$ 25*	342 $\pm$ 33	319 $\pm$ 12*	685 $\pm$ 50	376 $\pm$ 32*

Примечание. д/л и п/л – до и после лечения; СЖ – сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность; рТФР – растворимые трансферриновые рецепторы; СФ – сывороточный ферритин; ПП – протопорфирин; КП – копропорфирин; * – различие между показателями до и после лечения ($P \leq 0,05$).

Предложенный метод комбинированной терапии существенно снизил необходимость в стационарном лечении (с 8 до 4). Сократилось количество койко-дней и трансфузионная зависимость больных (среднее количество гемотрансфузий 1 больному в год ранее было > 40 , объем эритроцитарной массы ≈ 10500 мл; в нашей группе больных не более 30 и ≈ 5500 соответственно).

При проведении лечения по «усиленной» программе больным 2 и 3 групп в большинстве случаев возникали посттрансфузионные реакции и осложнения в виде

беспокойства, гипертермии (2-я группа - 66%, 3-я - 68%), озноба (во 2-й - 57%, в 3-й - 49%), судорог (во 2-й - 76%, в 3-й - 81%). Больных беспокоила одышка и аритмия, выявлялись признаки почечной и печеночной недостаточности. В группе больных с гомозиготной формой β -талассемии в сочетании с ПКП осложнения характеризовались преимущественно клиникой печеночной и почечной недостаточности, а у пациентов с гомозиготной формой β -талассемии и НГХ – сердечной и почечной недостаточностью. У 9 пациентов 2-й и у 8-и 3 группы нарушения в работе печени носили субкомпенсированный характер, о чем свидетельствовало увеличение размеров органа и активности АЛТ, ГГТ, гипопроteinемия (общий белок - 60-62 г/л, альбумины - 40%). Сулемовая проба повысилась до 1,6 мл, а общий билирубин в сыворотке крови – 28 мкмоль/л. В остальных случаях функциональное состояние печени определялось декомпенсированным (высокий уровень АЛТ, АСТ, общий билирубин в сыворотке крови > 28 мкмоль/л, выраженная гипопроteinемия, положительная формоловая проба и низкая сулемовая проба, гипокоагуляция по данным коагулограммы). Наблюдалась высокая экскреция копропорфирина (КП) с мочой и снижение ОЖСС. Наиболее высокими указанные параметры определялись в 3-й группе, где гомозиготная β -талассемия сочеталась с поздней кожной порфирией (см. табл. 1,2). В виду частых посттрансфузионных реакций и осложнений, а так же учитывая нарастающую у больных функциональную недостаточность сердечно-сосудистой системы и печени лечения по «усиленной» программе у пациентов 2 и 3 групп через 10 дней было приостановлено и назначены гемотрансфузии по «умеренной» программе. Продолжительность терапии у этих категория больных была более длительной, чем в 1 группе (вместо 15 дней до 1,5 мес, пока уровень Hb не составил 100-110 г/л). Перед каждым введением эритроцитарной массы больные получали десферал 3-4 г в неделю, гептрал по 800 мг х 2-3 раза в неделю, 2 сеанса лечебного ПА в неделю, по показаниям - сердечные препараты и кортикостероиды. После увеличения концентрации Hb до 110 г/л и отсутствии анемических симптомов больные переводились на поддерживающую терапию (до 4 мес.). В течение 2-3 мес. они получали размороженные эритроциты (2 раза в мес), десферал 2 г в неделю и ПА (3 сеанса в месяц). При стойких показаниях Hb (105-110 г/л), коррекции трансаминаз, снижении экскреции КП с мочой число ПА сокращалось до 2-х раз в месяц. С назначением лечебного ПА на фоне уменьшения тяжести гемолитического процесса и улучшения функционального состояния печени, заметно снизилась частота посттрансфузионных реакций и осложнений. Сократилось число предъявляемых жалоб. Благодаря проведению сеансов лечебного ПА (в течение 2-4 мес) отмечено снижение степени перегрузки железом, что является дополнительным важным фактором в

купировании анемического синдрома при гомозиготной форме β -талассемии. Применение ПА в сочетании с десфералом значительно активнее удаляло железо из организма, чем назначение только десферала (см. табл. 3). Вероятно, ПА повышает активность десферала. У больных 2-й и 3-й групп после завершения лечения по «умеренной» программе в составе комплексной терапии сократилась трансфузионная зависимость (средний объем эритроцитарной массы потребляемой 1 больным гомозиготной формой β -талассемии с НГХ и с ПКП в год составил до применения комбинированной терапии ~ 10500-13200 мл; после нее ~ 6200-9600 мл.).

Таблица 3.

Изменение показателей сывороточного железа и ферритина у больных с гомозиготной формой β -талассемии на фоне терапии.

Группы больных	СЖ, мкголь/л			СФ, нг/мл		
	До лечения	Десферал	Десферал+ПА	До лечения	Десферал	Десферал+ПА
1 группа	94 $\pm$ 7,1	77 $\pm$ 5,4	42 $\pm$ 3,5*	948 $\pm$ 73,2	791 $\pm$ 31	664 $\pm$ 95
2 группа	99 $\pm$ 8,7	81 $\pm$ 6,5	61 $\pm$ 4,4*	1391 $\pm$ 262	952 $\pm$ 79	622 $\pm$ 86*
3 группа	68 $\pm$ 5,1	54 $\pm$ 3,8	42 $\pm$ 2,8*	897 $\pm$ 51	499 $\pm$ 35	385 $\pm$ 33*
Нормальные значения	18,9 $\pm$ 0,79			76 $\pm$ 4,9		

Примечание. * - различие ($P < 0,05$) между показателями больных до и после лечения

Метаболизм железа у всех больных с гомозиготной формой β -талассемии определялся нарушенным, с той лишь разницей, что степень перегрузки железом в каждой из обследуемых групп была различной. Наиболее тяжелые изменения наблюдались у тех больных, у которых гомозиготная форма β -талассемии сочеталась с наследственным гемохроматозом (НГХ). У пациентов тяжесть перегрузки железом вызывала тяжелые осложнения в первую очередь со стороны сердца (признаки сердечной недостаточности, кардиомиопатия), органов дыхания (легочная недостаточность) и печени (цирроз печени). О значительных запасах железа в организме больных свидетельствовали показатели сывороточного железа (СЖ), сывороточного ферритина (СФ), положительный десфераловый тест, перегрузка костного мозга и печени железом. Как видно из таблицы 3, до начала гемотрансфузионной терапии по «усиленной» программе содержание СЖ и СФ во всех группах существенно превышало нормальные величины ($P < 0,001$). У всех пациентов с гомозиготной формой β -талассемии костный мозг был перегружен железом, о чем свидетельствовал сидеробластоз и сидероцитоз (1-я группа – 61 $\pm$ 4,5%, 2-я - 97 $\pm$ 7,9%, 3-я - 78 $\pm$ 3,7%, $P < 0,001$). Кроме клеток гранулы несвязанного железа большими скоплениями определялись в межклеточном пространстве. У всех больных в различной

степени определялся положительным десфераловый тест (см. табл. 2).

При гомозиготной форме β -талассемии в сыворотке крови обнаружено существенное увеличение уровня рТФР, по сравнению с нормой ($2,3 \pm 0,3$ $\mu\text{г/мл}$, $P < 0,001$). Однако в процессе проводимой терапии у больных всех групп наблюдалось снижение содержания СЖ и СФ, а также умеренное понижение уровня рТФР. Примечательно, что у больных, которые длительными курсами в течение 5-6 месяцев принимали десферал (не более 2 г в неделю), у них повышенное выведение железа с мочой сохранялось еще в течение 2-3 мес после его отмены.

Среди обследуемых больных с гомозиготной формой β -талассемии отсутствовала взаимосвязь между тяжестью анемического синдрома, содержанием железа в организме и образованием протопорфирина (ПП), конечного продукта синтеза порфиринового кольца. По-видимому, у больных из-за тяжелых нарушений в печени была подавлена выработка фермента феррохелатазы, в норме связывающая ПП с железом, либо ее вырабатывалось в достаточном количестве, но со сниженной активностью. Поэтому у больных с гомозиготной формой β -талассемии без сопутствующей наследственной патологии крови до начала гемотрансфузионной терапии количество свободного ПП в эритроцитах определялось существенно больше нормы (см. табл. 2) что являлось характерным признаком для данной категории больных. В противоположность этим данным, при гомозиготной форме β -талассемии в сочетании с наследственным гемохроматозом и с поздней кожной порфирией концентрация ПП в эритроцитах до лечения не менялась и потому несущественно отличалась от нормы (2-я группа $4,7 \pm 0,5$ $\mu\text{кмоль/л}$, 3-я группа $4,5 \pm 0,3$ $\mu\text{кмоль/л}$, $P > 0,5$).

Таким образом, гемотрансфузионную терапию у больных с гомозиготной формой β -талассемии без сопутствующей наследственной патологии крови лучше осуществлять с помощью комбинации двух программ «усиленной» и «умеренной», с модифицированной дозой вводимых размороженных эритроцитов через лейкоцитарные фильтры. У пациентов с гомозиготной формой β -талассемии в сочетании с наследственным гемохроматозом или с поздней кожной порфирией лечение анемического синдрома следует проводить по модифицированной «умеренной» программе, во избежание тяжелых хронических и необратимых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и печени. При относительно удовлетворительном функциональном состоянии печени анемический синдром у больных купируется легче и полученный положительный лечебный эффект сохраняется более длительное время, если гемотрансфузии эритроцитарной массой применяются в сочетании с лечебным ПА и десфералом.

Полученный вывод подтверждают наши наблюдения за больными в течение

последних 3 лет. Из 50 пациентов с гомозиготной формой β -талассемии только у 9 (18%) выявлен сниженный уровень Hb (85-92 г/л). Им лечение было возобновлено по «умеренной» программе, что способствовало быстрому росту гемоглобина до 110 г/л

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при гомозиготной форме β -талассемии тяжесть состояния больного усугубляется присоединением сопутствующей наследственной патологии крови и развитием глубоких нарушений в метаболизме железопорфиринового комплекса, что оказывает влияние на выбор и результаты проводимой гемотрансфузионной терапии. Лечение такие больные переносят тяжело. Поэтому, на наш взгляд, гемотрансфузии следует проводить в сочетании с хелаторной терапией, сеансами лечебного плазмафереза и приемом гепатопротекторов, что существенно улучшает состояние сердечно-сосудистой и эндокринной системы, обмен железа и порфиринов, работу печени. Применение «усиленной» и «умеренной» гемотрансфузионных программ у больных с гомозиготной формой β -талассемии позволяет рекомендовать метод к широкому применению в клинике.

На основании полученных результатов исследования сделаны следующие **выводы:**

1. Выбор программы гемотрансфузионной терапии при гомозиготной форме β -талассемии зависит не только от степени тяжести анемического синдрома, состояния сердечно-сосудистой системы, функционального состояния печени, почек и желез внутренней секреции, но и от сопутствующей наследственной патологии крови.
2. Эффективность гемотрансфузионной терапии при гомозиготной форме β -талассемии и сопутствующей наследственной патологии крови повышается, если она осуществляется в сочетании с сеансами лечебного плазмафереза.
3. Назначение сеансов плазмафереза, прием хелаторов и гепатопротекторов при гомозиготной форме β -талассемии способствует снижению числа побочных реакций и осложнений, количества гемотрансфузий и уменьшает степень перегрузки железом организма больных.
4. Содержания копропорфирина в моче, наряду с исследованием активности трансаминаз, является информативным показателем при определении функционального состояния печени у пациентов с наследственной патологией крови. У больных с гомозиготной формой β -талассемии нарушенный метаболизм железопорфиринового комплекса требует проведения соответствующей корригирующей терапии.

Литература

1. Ахундова А.М. Талассемия – Баку. – 1972. – С. 12-26.
2. Токарев Ю.Н. Количественные гемоглобинопатии-талассемии.//Гематология и трансфузиология. – 1983. - №5. – С. 3-8.
3. Руководство по гематологии//Под ред. А.И.Воробьева (издание третье) Москва. - 2005. - С. 243-251.
4. Scrod's N., Petrikkos L., Toumba M. et al. Update on fertility in thalassaemia major.// *Pediatr Endocrinol Rev.* – 2004. – Vol. 2. – P. 296-302.
5. Асланова С.Т. Особенности поражения сердца при бета-талассемии// Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – 1998. – С. 25.
6. Зейналова А.А. Влияние регуляторной хелаторной терапии на функциональное состояние печени у больных гомозиготной бета-талассемией, находящихся на гипертрансфузионном режиме. //Материалы 1-й Республиканской научно-практической конференции «На службе крови». – Баку. – 1996. – С. 72-74.
7. Voskaridou E., Terpos E. Bisphosphonate treatment for the management of osteoporosis in beta-thalassaemia. // *Br. J. Haematol.* – 2004. – 125. – P. 93-94.
8. Гулиева Р.Д., Дашкова Н.Г., Алехина Л.С. и др. Изучение обмена железа у больных различными формами бета-талассемии. //Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – Баку. – 1994. – С. 31-32.
9. Рустамов Р.Ш., Дадашева Т.С., Лимборская С.А.. Различные формы β -талассемии у детей в Азербайджане. //Проблемы гематологии и переливания крови. – 1981. - №9. – С. 3-7.
10. Ширинова Э.А. Фенотипическое и генетическое разнообразие гемоглобинопатий в Азербайджанской Республике. Юбилейная конференция, посвященная кардиологу Т. Алиеву // Баку. – 2006. – С. 409-410.
11. Weatherall D.J., Clegg J.B. The Thalassemia Syndromes. Fourth Edition. // Blackwell Science. – 2001. – P. 26-29.
12. Эфендева Э.Г. Клинико-гематологические особенности и тактика при промежуточной бета-талассемии.//Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – 1988, 24 с.
13. Jaiswal S.P., Chitnis D.S., Jain A.K., et al. Prevalence of hepatitis viruses among multi-transfused homogenous thalassemia patients. // *Hepatology Res.* – 2001. – Vol. – 1. – P. 247-253.
14. Thalassaemia International Federation: Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. – Nicosia – Cyprus. TIF – 2000. – P. 221-230.

15. Cazzola M., Borgna-Pignatti C., Locatelli F. et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. // *Transfusion*. – 1997. – 37. – P. 135-140.
16. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassemia major. // *Vox Sang*. – 2000. - 79. – P. 129-137.
17. Асадов Ч.Д. Функциональные свойства лейкоцитов периферической крови больных с различными формами бета-талассемии. // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – 1983. – 20 с.
18. Зейналова А.А., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. и др. Гипертрансфузионный режим, хелаторная и иммунокорректирующая терапия у больных большой бета-талассемией. // *Педиатрия*. – 1987. - №2. – С. 55-60.
19. Perifanis V., Vyzantiadis T., Vakalopoulon S. et al. Treatment of beta-thalassaemia-associated osteoporosis with zoledronic acid. // *Br. J. Haematol*. – 2004. – С. 125:91.
20. 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.