О МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ТАЛАССЕМИИ

Международная организация по талассемии была учреждена в 1987 году. Ее миссией является содействие введению и принятию программ национального контроля для эффективной профилактики и надлежащего клинического лечения талассемии в каждой стране мира, в которой встречается данное заболевание. МФТ имеет «зонтичную» структуру и состоит из 98 национальных ассоциаций по талассемии из 60 стран мира, представляющих сотни и тысячи пациентов во всем мире.

МФТ находится в официальных отношениях со Всемирной организацией здравоохранения с 1996 года и развила широкую сеть сотрудничества с научными и медицинскими специалистами из более чем 60 стран мира, а также с другими национальными и международными органами здравоохранения, фармацевтическими компаниями и организациями пациентов, ориентированными на лечение заболевания.

Образовательная программа МФТ является одной из наиболее важных и успешных сфер деятельности организации. К ней относится организация местных, национальных, региональных и международных рабочих групп, конференций и семинаров, а также подготовка, публикация, перевод и свободное распространение информационных бюллетеней, журналов и книг для медицинских специалистов, пациентов и их родителей в более чем 60 стран мира.

www.thalassemia.org.cy

No: 9
ISBN: 978-9963-623-59-4

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ТАЛАССЕМИИ

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ТАЛАССЕМИИ

II ИЗДАНИЕ

Международная Федерация Талассемии

Декабрь 2007

ISBN: 978-9963-623-59-4

Все права защищены.

Ни одна часть этой книги не может быть перепечатана, сохранена в поисковой системе или передана в любой форме или любым средством, электронным, механическим, в виде фотокопии, микрофильма, записи на пленку или любым другим способом, без письменного разрешения Международной Федерации Талассемии (МФТ).

Отпечатано в Никосии, Кипр

© 2007 Team up Creations Ltd
14 Othonos str, 1016- Nicosia-Cyprus

ОПУБЛИКОВАНО МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИЕЙ ТАЛАССЕМИИ

Посвящение

Авторы посвятили эту книгу Джорджу (George), Ахмаду (Ahmad), Джованне (Giovanna), Никосу (Nicos), Мейгуи (Meigui), Сумитре (Sumitra), Кристине (Christine), Минх-Квану (Minh-Quan), Хамиду (Hamid), Прани (Pranee), Эдварду (Eduard), Кариму (Karim) и другим больным талассемией, которых больше нет с нами, но чья воля и стремление жить воодушевили исследователей и медицинских работников всего мира развивать научные знания и качество медицинского обслуживания в этой области.

Мы очень надеемся, что эта книга послужит не только медицинским пособием для развития различных аспектов клинического лечения, но также инструментом для улучшения связи и сотрудничества между всеми лицами, вовлеченными в данный процесс: между больными, родителями, медицинскими работниками и другими людьми, стремящимися к достижению одной цели - организации эффективного контроля талассемии и развитию равного доступа к качественной медицинской помощи для всех больных талассемией.

РЕДАКТОРЫ И АВТОРЫ:

Мария–Доменика Каппеллини (Maria-Domenica Cappellini) - доктор медицины, профессор, Центр врожденной анемии, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Миланский университет, Италия

Алан Кохен (Alan Cohen) - доктор медицины, профессор педиатрии, Пенсильванский университет, Школа медицины, США

Андроулла Элефтериу (Androulla Eleftheriou) - Ph.D., бывший руководитель вирусной референсной лаборатории Министерства здравоохранения Кипра, исполнительный директор Международной Федерации Талассемии

Антонио Пига (Antonio Piga) - доктор медицины, профессор, Отделение научных исследований в области педиатрии и подростковых заболеваний, Туринский университет, Италия

Джон Портер (John Porter) - доктор медицины, профессор, кафедра гематологии, Университетский колледж, Лондон, Великобритания

Али Тахер (Ali Taher) - доктор медицины, профессор медицины – гематология и онкология, кафедра внутренней медицины, Американский университет медицинского центра Бейрута, Бейрут, Ливан

АВТОРЫ ГЛАВ:

Атанасиос Аессопос (Athanasios Aessopos) - доктор медицины, профессор кардиологии, первая кафедра внутренней медицины, Афинский университет – Главный госпиталь «Лайко», Афины, Греция

Эмануэль Ангелуччи (Emanuel Angelucci) - доктор медицины, профессор гематологии, отделение гематологии онкологического центра «Армандо Бузинко», Кальяри, Италия

Майкл Антонио (Michael Antoniou) - Ph.D., отделение медицинской и молекулярной генетики, Школа медицины “GKT”, Гайз Госпитал, Лондон, Великобритания

Ратна Чаттерье (Ratna Chatterjee) - доктор медицины, консультант/старший лектор по репродуктивному здоровью, Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Деметриос Фармакис (Demetrios Farmakis) - доктор медицины, первая кафедра внутренней медицины, Афинский университет – Главный госпиталь "Лайко", Афины Греция

Сьюзан Перрин (Susan Perrine) - доктор медицины, директор отделения по исследованию гемоглобинопатии/талассемии, профессор педиатрии – Бостонский центр по медицинской фармакологии и экспериментальной терапии, Бостонская университетская школа медицины, Бостон, Массачусетс, США

Винченсо де Санктис (Vicenzo De Sanctis) - доктор медицины, профессор педиатрической эндокринологии, отделение педиатрии Центральной больницы «Св. Анны», Феррара, Италия

Малкольм Джон Волкер (Malcolm John Walker) - доктор медицины, консультант по вопросам кардиологии – Институт Хаттера, Сесил Флемминг Хаус, Госпиталь Университетского колледжа Лондона, Лондон, Великобритания

КООРДИНИРУЮЩИЙ РЕДАКТОР:

Андроулла Элефтхериу (Androulla Eleftheriou) - B.Sc., M.Sc., Ph.D., Dipl. MBA

СОАВТОРЫ:

Константина Политис (Constantina Politis) - доктор медицины, адъюнкт-профессор, Директор III регионального гемотрансфузионного центра, Главный госпиталь им. Джорджа Генниматаса, Афины, Греция

Ала Шарара (Ala Sharara) - доктор медицины, профессор, директор отделения гастроэнтерологии – Американский университет Бейрутского медицинского центра, отделение эндоскопии, Бейрут, Ливан

Никос Скордис (Nicos Skordis) - доктор медицины, консультант по педиатрической эндокринологии, отделение педиатрии, Центр талассемии, III Госпиталь Макариоса, Министерство здравоохранения Кипра, Никосия, Кипр

Эрси Воскариду (Ersi Voskaridou) - доктор медицины, директор талассемического отделения и Центра сотрудничающего с ВОЗ, Дженико Лайко Носокомио Афинон (Geniko Laiko Nosokomio Athinon), Греция

БЛАГОДАРНОСТЬ:

От имени Международной Федерации Талассемии мы бы хотели выразить свою искреннюю признательность и благодарность доктору Хелене Пери (Helen Perry) - редактору, Доктору Майклу Ангастиниотису (Michael Angastiniotis) - медицинскому советнику Международной Федерации Талассемии, и Доктору Матеусу Деметриадесу (Matheos Demenriades) - координатору проектов Международной Федерации Талассемии за их неоценимый вклад в подготовку этой книги.

ПЕРЕВОД:

На русский язык руководство перевел **Чингиз Асадов** – кандидат медицинских наук, руководитель отдела наследственной патологии эритрона НИИ гематологии и трансфузиологии, главный гематолог Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан.

Содержание

Вступительное слово 6

Введение 9

ГЛАВА 1 12
Генетическая основа и патофизиология

ГЛАВА 2 18
Гемотрансфузионная терапии в лечении большой β–талассемии

ГЛАВА 3 31
Перегрузка железом

ГЛАВА 4 64
Эндокринные осложнения при большой талассемии

ГЛАВА 5 70
Лечение фертильности и беременность при β–талассемии

ГЛАВА 6 79
Диагностика и лечение остеопороза при β–талассемии

ГЛАВА 7 83
Лечение кардиологических осложнений при большой талассемии

ГЛАВА 8 92
Печень при талассемии

ГЛАВА 9 106
Инфекции при большой талассемии

ГЛАВА 10 116
Спленэктомия при β–талассемии

ГЛАВА 11 121
Промежуточная талассемия и HbE

ГЛАВА 12 132
Трансплантация стволовых клеток

ГЛАВА 13 136
Альтернативные подходы к лечению талассемии

ГЛАВА 14 139
Генная терапия: текущее положение и дальнейшие перспективы

ГЛАВА 15 142
Психологическая поддержка при талассемии

ГЛАВА 16 149
Общая медицинская помощь и образ жизни при талассемии

ГЛАВА 17 155
Организация и составление программ работы центра талассемии

ГЛАВА 18 159
Общий обзор диагностических дилемм, связанных с талассемией

Ссылки 170

Алфавитный указатель 196

О талассемии 202

Вступительное слово

Борьба с талассемией вступила в новый и захватывающий этап с большими достижениями в этой сфере, коренным образом улучшающими медицинскую помощь. Находясь в центре этой борьбы, Международная Федерация Талассемии (МФТ) остается верной своей основной цели: сохранить равный доступ к качественной медицинской помощи для каждого больного талассемией во всем мире. И эта книга является ключевым инструментом для достижения поставленной цели.

Написанная ведущими мировыми авторитетами в области нарушений гемоглобина, эта книга, представляющая собой вторую, полностью обновленную редакцию Руководства по клиническому лечению талассемии, обеспечивает медицинских работников понятным и всесторонним пособием для оптимального лечения талассемии, основанным на научных доказательствах, клинических исследованиях и наблюдениях. Представленная здесь информация была тщательно собрана экспертами, в полной мере осведомленными о множестве разнообразных обстоятельств, в которых медицинский персонал стремится вылечить больных талассемией. Эта книга выпущена в качестве общего руководства по лечению, назначенному любому пациенту в любой стране мира, включая вопросы доступа к достаточному количеству запасов безопасной крови и хелаторной терапии для выведения из организма железа. Она также предлагает проведение широкомасштабной оценки революционных достижений в области хелаторной терапии, других терапевтических возможностей и долгожданного окончательного излечения, включая трансплантацию стволовых клеток и генную терапию.

При поддержке членов ассоциации, ученых, специализирующихся в данной сфере, медицинских работников, пациентов, их родных и близких МФТ сосредоточена на трех категориях проектов, каждый из которых вносит вклад в общую задачу по достижению основных целей и миссии Федерации.

Проекты МФТ направлены на развитие и поддержку:

- осведомленности о талассемии, ее профилактики, а также по предоставлению медицинской и другой помощи;
- исследований, сфокусированных на постоянном усовершенствовании медицинского обслуживания и на реализации всех аспектов лечения талассемии;
- распространения профессиональных знаний, умений и опыта стран с успешно внедренными и функционирующими программами контроля этого заболевания в нуждающиеся в этом страны.

Деятельность МФТ по достижению этих целей включает в себя:

1. Учреждение новых и развитие существующих национальных организаций больных.

2. Развитие национальной и международной сети сотрудничества:

- талассемических организаций и организаций других специфических болезней;
- медицинских и научных сообществ, вовлеченных в эту сферу деятельности;
- исследовательских институтов и медицинских центров передового опыта;
- организаций, связанных со сферой здравоохранения;
- фармацевтических отраслей.

3. Координация или участие в национальных, региональных и международных проектах, вносящих свой вклад во всемирное развитие в области:

- эпидемиологии;

- медицинской и иной помощи;
- социальной интеграции и качества жизни;
- распространения знаний об этом заболевании, его профилактике и лечении среди представителей руководящих кругов, работников здравоохранения и всего сообщества в целом;
- защиты прав каждого пациента на равный доступ к качественной медицинской помощи
- безопасности и достаточности крови.

4. Учреждение программ для постоянного обучения работников здравоохранения, пациентов и их родителей и всего сообщества в целом, включая:

- организацию местных, национальных, региональных и международных рабочих групп, конференций, семинаров и совещаний;
- подготовку, публикацию, перевод и свободное распространение обучающего и информационного материала.

Недавний запуск уникальных образовательных рабочих групп по вопросам гемоглобинопатий, предложенный Университетским колледжем Лондона (УКЛ) и частично финансируемый МФТ, это только один из примеров активной обучающей деятельности МФТ.

Достижения МФТ – результат добровольной, самоотверженной работы ученых и медицинских работников всего мира, без которой обучающая программа МФТ, являющаяся одним их самых важных инструментов для распространения знаний и опыта, никогда бы не достигла того уровня успеха, который она переживает в текущий момент.

Авторы и другие исследователи, которые дали возможность появиться этой книге, заслуживают особого признания за свою работу. Первая редакция этой книги на протяжении многих лет была основополагающим руководством для лечения талассемии. Мы убеждены, что данное второе издание внесет такой же, если не больший вклад в распространение знаний и достижений, последних семи лет в области клинического лечения талассемии. Особую признательность хотелось бы выразить ряду других специалистов, включая Антонио Као (Antonio Cao), Вилму Габутти (Vilma Gabutti), Рензо Галанелло (Renzo Galanello), Джузеппе Мазере (Giuzeppe Masera), Бернадетт Моделл (Bernadette Modell), Аннузиате ди Палма (Annuziata di Palma), Калогеро Вулло (Calogero Vullo) и Беатрикс Вонке (Beatrix Wonke), которые первыми начали работать в этом направлении в то сложное время, когда знания в данной области были крайне ограниченными. Это – пионеры развития клинического лечения талассемии и установления стандартов медицинской помощи, на которую имеет право каждый больной.

Первое издание Руководства по клиническому лечению талассемии, опубликованное в 2000 году, было первым пособием такого рода, изданным в то время, когда специалисты, пациенты и их родители считали его подготовку крайне важной в контексте стремительного развития лечения талассемии. Полностью обновленное, второе издание является своевременным ответом на дальнейшее развитие данной области.

Эта новая редакция Руководства по клиническому лечению талассемии является бесценным пособием для медицинского персонала, вовлеченного в лечение талассемии. Национальные правительства, центры по лечению талассемии и медицинский персонал, оказывающий помощь больным талассемией, готовы следовать рекомендациям группы экспертов, представленным в этой книге.

В то же время крайне важно, чтобы не меньшее внимание уделялось профилактике талассемии.

Находясь за пределами вопросов, рассматривающихся в данной книге, профилактика талассемии остается исключительно важным направлением деятельности МФТ. До тех пор, пока не будут предотвращена или сведена до минимума вероятность рождения пораженных болезнью детей, даже самые лучшие обновленные программы лечения, в конечном итоге, потерпят крах, будучи неспособными противостоять постоянному увеличению количества больных. В этом контексте, развитие национальных профилактических программ находится в центре всей деятельности МФТ. МФТ, основываясь на своем долгосрочном опыте, может предложить существенную поддержку странам, включая подробные консультации в отношении структуры и задач по внедрению данных программ.

По поручению Совета директоров МФТ я бы хотел еще раз выразить нашу глубочайшую признательность специалистам, посвятившим свою работу, время и усилия разработке этого обновленного второго издания Руководства по клиническому лечению талассемии. Нашу особую искреннюю благодарность я бы хотел выразить Департаменту генетики неинфекционных заболеваний Всемирной Организации Здравоохранения, с которой МФТ официально сотрудничает с 1996 года, за его разностороннюю и неоценимую поддержку и руководство в развитии нашей миссии.

Панос Энглезос (Panos Englezos)
Президент МФТ

Введение

Нарушения синтеза гемоглобина (Hb) являются наследственными, генетическими заболеваниями, к которым преимущественно относится серповидно-клеточная болезнь и различные виды талассемии, которые составляют большую долю у новорожденных с генетическими заболеваниями.

Талассемии представляют собой гетерогенную группу нарушений гемоглобина, при которой в результате нарушенного синтеза одной или более глобиновых цепей частично или полностью угнетается продуцирование нормального гемоглобина. Были описаны несколько типов талассемии, которые получили название в соответствие с пораженной глобиновой цепью. Наиболее распространенными и клинически важными типами являются β-, βδ- и α-талассемии.

Считается, что гемоглобиновые нарушения произошли в странах, в которых малярия была и остается эндемическим заболеванием. Территориями этих стран на протяжении многих лет и ограничивалось распространение данных нарушений.

Более 70% новорожденных, пораженных серповидно-клеточными нарушениями, ежегодно появляются на свет в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, а остальные случаи в разных процентных соотношениях (от низкого до высокого уровня) приходятся на другие части света. Талассемия, включая HbE, встречается преимущественно в странах Средиземноморского бассейна, на Среднем Востоке, в Южной и Восточной Азии, в странах Южной части Тихого океана и в Южном Китае, с уровнями носителей гена болезни от 2% до 25%.

Несмотря на недостаток надежной информации в отношении ситуации во многих регионах мира, в соответствии с последними данными, около 7% всего населения мира являются носителями генов нарушений гемоглобина, и что 300000 – 500000 детей ежегодно рождаются с тяжелыми гомозиготными состояниями этих заболеваний (Всемирный Банк, 2006, отчет о совместном совещании ВОЗ и организации March of Dime, 2006).

На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что гемоглобинопатии не ограничены каким-либо отдельным регионом, они являются широко распространенными по всему миру заболеваниями и представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения. Гемоглобинопатии распространились в связи с миграцией населения из эндемических районов в страны, где они крайне редко встречались среди коренных жителей. К таким странам относятся США, Канада, Австралия, Южная Америка, Великобритания и Франция, миграция в которые произошла около века назад и где сейчас группы этнического меньшинства представлены уже в своем четвертом или пятом поколении.

Более поздние миграционные потоки из высоко эндемичных стран были направлены в Северную и Западную Европу (включая Германию, Бельгию, Нидерланды), где распространенность гемоглобиновых нарушений среди коренного населения была очень низкой. Еще более поздняя волна миграции направилась в Скандинавию.

Эти изменения поставили перед специалистами в области здравоохранения и представителями руководящих кругов региона задачу обеспечить равный доступ к качественному обслуживанию для профилактики и лечения нарушений гемоглобина. В некоторых регионах, таких как Скандинавия, в которые сейчас происходит широкомасштабная миграция, доля новорожденных в группах риска может предопределить дальнейший генетический состав населения, как это произошло в случаях с некоторыми упомянутыми выше странами, в которых широкомасштабная миграция произошла значительно раньше.

Распространенность носителей генов данных заболеваний будет очевидно продолжать расти в Северной и Западной Европе даже при отсутствии дальнейшей миграции - в результате воспроизводства населения и браков между представителями разных сообществ. Соответственно, существует высокая степень вероятности в отношении того, что нарушения гемоглобина станут ведущими рецессивными нарушениеми в регионе, представляя собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Безусловно, представленная ранее классификация эндемичных и не эндемичных стран для нарушений гемоглобина более не является актуальной. Однако эффективная организация контроля таких нарушений в этих странах будет требовать значительной работы, финансовой поддержки и, конечно, выполнения определенных политических обязательств. Основной трудностью является то, что население этих стран не является однородным, как в случае со странами Средиземноморья, где уже были успешно внедрены самые ранние программы контроля. Некоторые страны Европы, такие, как Великобритания и Франция, уже аккумулировали значительный опыт и знания в наиболее экономически эффективных и целесообразных путях воздействий для решения этой крайне важной проблемы общественного здоровья.

Официальное признание данной проблемы в Северной и Западной Европе повысило обеспокоенность и возбудило интерес представителей национальных и европейских руководящих органов сферы здравоохранения, которые, помимо деятельности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), традиционно вовлеченной в развитие программ контроля нарушений гемоглобина, предприняли важные шаги в контексте собственной программы действий в отношении редких заболеваний.

В отличие от страдающих от данных заболеваний развивающих стран, эти страны уже имеют развитую инфраструктуру и системы медицинского обслуживания, а также необходимые ресурсы для оказания качественной медицинской помощи. Европейским странам необходимо работать с географически широко распространенными этническими меньшинствами и повышать уровень осведомленности медицинских работников и пациентов, их родителей – это те задачи, которые являются существенно важными для развития эффективных программ контроля.

Последние достижения в отношении ресурсов и структур здравоохранения стран Восточной Европы, таких как Болгария и Румыния, внесли вклад в большее осознание важности развития и внедрения систем контроля гемоглобиновых нарушений, которые встречаются у коренного населения и могут в некоторых регионах достигать очень высоких уровней носительства заболевания.

К странам Южной Европы с достаточно низким уровнем распространения гемоглобинопатий среди коренного населения относятся Португалия и Испания – страны, которые могут эффективно ответить на требования общественного здоровья и внедрить эффективную стратегию.

К странам Европы с низкой распространенностью данных заболеваний, где гемоглобинопатии незначительно распространились путем миграции населения, относятся Польша, Венгрия и Чехия, хотя вместе с Испанией и Португалией они представляют собой потенциальные ориентиры возрастающих миграционных потоков.

Албания является отдельным примером в связи с более высоким уровнем распространенности гемоглобинопатий среди коренного населения (как носители, так и больные) по сравнению с другими балканскими странам. Хотя соответствующие медицинские услуги до сих пор недостаточно развиты, за последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в этой области, особенно в сфере клинического лечения. К сожалению, данные по эпидемиологии и статусу программ контроля в России остаются достаточно ограниченными.

В странах с низким и средним уровнями дохода в другой части света, где гемоглобинопатии широко распространены среди коренного населения, 50-80% детей с серповидно-клеточной анемией и большое количество детей с β-талассемией ежегодно умирают без постановки диагноза или с неправильно поставленным диагнозом из-за отсутствия лечения или недостаточного лечения.

Существует насущная необходимость заполнить этот существенный пробел для того, чтобы каждый больной в любой стране мира имел равный доступ к квалифицированной медицинской помощи. Важным средством для достижения этой цели является глобальное сотрудничество по вопросам гемоглобинопатий, что дает возможность всем странам использовать в своей деятельности опыт других стран. Руководящие органы сферы здравоохранения должны признать гемоглобинопатии значительной угрозой общественному здоровью, которая требует развития и внедрения национальной политики для их лечения и профилактики. Инструменты, необходимые для поддержки такой политики, включают:

- *Стандарты и руководства для проведения лабораторных исследований*
- *Национальные руководства для лечения талассемии*
- *Эпидемиологическую информацию и контроль*
- *Внедрение обучающих программ для медицинских работников, больных, их родителей и всего сообщества в целом.*

Очевидно, что все страны извлекли бы пользу из обмена опытом и профессиональными знаниями. Трудности в развитии медицинского обслуживания больных гемоглобинопатиями в равной степени относятся и ко многим другим наследственным заболеваниям. Профессионалы и группы поддержки также могли бы выиграть от формирования широкой партнерской сети с подобными группами, которые представляют другие наследственные заболевания.

Мы надеемся, что эта книга предоставит ценную информацию всем медицинским специалистам, вовлеченным в лечение больных талассемией. Она включает в себя обновленные данные о новых подходах для более эффективного, безопасного и менее трудоемкого лечения и общий обзор достижений в вопросе кардинального исцеления больных талассемией с использованием таких методов, как генная терапия и трансплантация стволовых клеток.

Пока не достигнута цель по полному излечению талассемии, обязанностью национальных руководящих органов сферы здравоохранения является предоставить, а правом больных - получить самые современные и доступные на сегодняшний день методы лечения. Мы надеемся, что это руководство, представляющее общее мнение авторов в отношении наиболее эффективной терапии большой β-талассемии окажется незаменимым пособием для работников здравоохранения, вовлеченных в эту сферу деятельности.

Андроулла Элефтхериу, (Androulla Eleftheriou) - B.Sc., M.Sc., Ph.D., Dipl. MBA
Исполнительный директор МФТ
Координирующий редактор

Генетическая основа и патофизиология

1

Типы гемоглобина

Перенос кислорода от легких к тканям осуществляется высокоспециализированной протеиновой молекулой - гемоглобином, который находится в эритроцитах. Каждый эритроцит содержит приблизительно 300 миллионов молекул этого протеина, общим весом около 30 пикограмм на одну клетку. Каждая молекула гемоглобина сформирована их двух пар идентичных субъединиц, глобиновых цепей. Эти цепи обозначаются буквами греческого алфавита и принадлежат двум группам: α-глобиновый кластер, представляющий ζ- и α– глобиновые цепи, и β-глобиновый кластер, представляющий глобиновые цепи ε, β, γ и δ. Глобиновые цепи появляются последовательно в процессе онтогенеза и после объединения в пары формируют следующие основные типы гемоглобина:

а) «эмбриональный» гемоглобин, который обнаруживается с 3 по 10 неделю созревания плода и представляет собой тетрамеры $\zeta_2\varepsilon_2$, $\alpha_2\varepsilon_2$ и $\zeta_2\gamma_2$;
б) «фетальный» гемоглобин (HbF $\alpha_2\gamma_2$), который является основным носителем кислорода у плода;
в) «взрослый» гемоглобин (HbA $\alpha_2\beta_2$), который замещает HbF сразу после рождения;
г) малый компонент «взрослого» гемоглобина - HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$).

В нормальных условиях эритроциты взрослого человека содержат приблизительно 98% HbA, 2.0% HbA_2 и следы HbF.

Глобиновые гены и глобиновый синтез

Глобиновые цепи имеют очень четкую структуру, что обеспечивает их быстрое наполнение кислородом в альвеолах легких и его контролируемый постепенный перенос в ткани. Четкая структура глобиновых цепей кодируется генами, которые содержатся в ДНК хромосом 16(генетический кластер α) и 11 (генетический кластер β). Примыкая к структурным генам, т.е. располагаясь спереди (в 5' направлении последовательности ДНК, выше участка цепи) и за ними (в 3' направлении последовательности ДНК, ниже участка цепи), лежат несколько нуклеотидных последовательностей, выполняющих регуляторную роль, т.е. они определяют, какой ген будет «запущен», а какой «выключен» и насколько сильной будет его экспрессия. Во взрослом возрасте большая часть глобинового синтеза происходит в эритробластах в костном мозге. Гемоглобин должен иметь правильную структуру и должен быть сбалансирован таким образом, чтобы количество α-цепей точно соответствовало бы количеству β-цепей. Когда вышеуказанные условия не соблюдаются, это является результатом частичного или полного дефекта в одном или в обоих «аллельных» глобиновых генах.

Талассемии - определение и распространенность в мире

Термином «талассемия» обозначается группа заболеваний крови, характеризующихся пониженным синтезом одного или двух типов полипептидных цепей (α или β), формирующих нормальную молекулу гемоглобина взрослого человека (HbA, $\alpha_2\beta_2$), результатом которого является снижение уровня наполнения эритроцитов гемоглобином и анемия.

В зависимости от того, в каком гене имеется дефект и от соответствующего влияния этого дефекта на синтез глобиновых цепей, выделяют α-талассемию или β-талассемию.

Данная книга преимущественно рассматривает последнюю группу талассемий, которая сейчас, по официальным данным, широко распространена в мире далеко за пределами эндемичных стран, а именно стран Средиземноморского бассейна, Среднего Востока, Закавказья и Индии для β-талассемии и Дальний Восток для α-талассемии (см. рисунок 1).

β-талассемия

Фенотипическая гетерогенность

Как правило, у гетерозиготных носителей β-талассемии (с одним пораженным аллелем) отмечается понижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и среднего объема эритроцитов (MCV), умеренные морфологические изменения эритроцитов, повышение содержания HbA_2 и уменьшение β/α глобиновго соотношения в процессе биосинтеза. Уровень гемоглобина обычно находится в пределах нормы, но ближе к нижней границе, иногда опускается немного ниже нормы. В нормальных обстоятельствах носительство талассемии не сопровождается какими-либо значительными клиническими эффектами преимущественно вследствие того, что активность нормального β-гена на аллельной хромосоме позволяет производить достаточное количество стабильного глобина. Наследование двух дефектных β-глобиновых генов, напротив, приводит к широкому спектру клинических проявлений, от зависимости от переливаний крови (при большой талассемии) до легкой или умеренной анемии (при промежуточной талассемии). Молекулярные исследования могут обнаружить большой набор аномалий, лежащих в основе вышеуказанных фенотипов, и могут помочь в их идентификации.

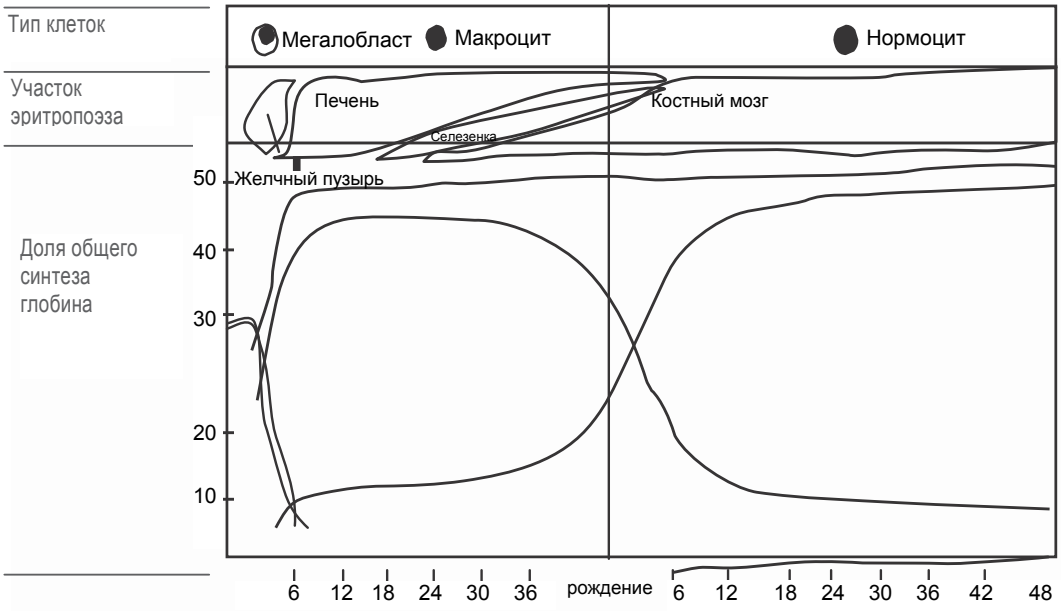


Рисунок 1: Синтез глобина на разных этапах эмбрионального и фетального развития

Патофизиология β-талассемии

Прогресс в лечение талассемии был достигнут только после того, как была освещена и четко осмыслена патофизиология этого заболевания научными и медицинскими сообществами, вовлеченными в данную сферу медицинской деятельности. На рисунке 2 схематично представлена патофизиология β-талассемии и описана цепочка событий после нарушения баланса в глобиновой цепи и накопления избытка α-цепей – развитие неэффективного эритропоэза, который приводит к анемии, увеличению объема костного мозга, деформации скелета и повышению всасывания железа из желудочно-кишечного тракта.

Уровень дисбаланса глобиновой цепи определяется характером мутации β-гена. β^0 относится к полному отсутствию синтеза β-глобина на пораженном аллеле.

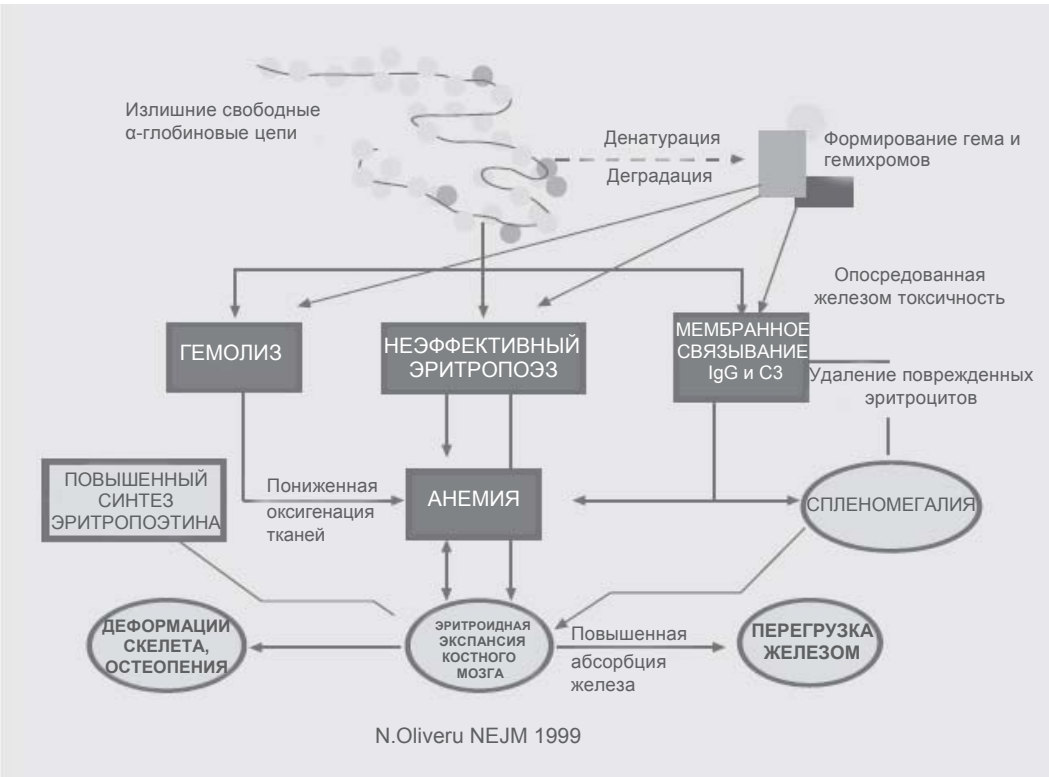


Рис.2 Эффекты излишнего продуцирования свободных α-глобиновых цепей

β+ относится к аллелям с некоторым остаточным синтезом β-глобина (около 10%). При β++ снижение синтеза β-глобина очень незначительное. На сегодняшний день описаны более 200 разновидностей талассемических мутаций.

Таблица 1 включает наиболее распространенные типы β–талассемических мутаций в соответствии с этническим распределением и степенью тяжести. Более полный список β-мутаций может быть найден в Интернете по адресу: http://globin.cse.psu.edu/globin/html/huisman .

.

НАСЕЛЕНИЕ	МУТАЦИЯ	СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ
Индии	-619 del	β^0
Стран Средиземноморья	-101	β++
Представители черной расы	-88	β++
Стран Средиземноморья; Африки	-87	β++
Японии	-31	β++
Африки	-29	β++
Юго-Восточной Азии	-28	β++
Представители черной расы	-26	β++
Стран Средиземноморья; Азиатское индийское	IVS1-nt1	β^0
Стран Средиземноморья; Азиатское индийское	IVS1-nt5	β^0
Стран Средиземноморья	πøS1-nt6	β+/++
Стран Средиземноморья	IVS1-nt110	β+
Китая	IVS2-nt654	β+
Стран Средиземноморья	IVS2-nt745	β+
Стран Средиземноморья	codon 39	β^0
Стран Средиземноморья	codon 5	β^0
Стран Средиземноморья; Афро-американское	codon 6	β^0
Юго-Восточной Азии	codons 41/42	β^0
Афро-американское	AATAAA to AACAAA	β++
Стран Средиземноморья	AATAAA to AATGAA	β++
Стран Средиземноморья	Hb Knossos	β++
Юго-Восточной Азии	HbE	β++

Таблица 1: Наиболее распространенные типы β-талассемии, их степень тяжести и этническое распределение

Бета структурные разновидности гемоглобина, относящиеся к лечению талассемии

HbE является наиболее широко распространенной структурной разновидностью, сходной с талассемиями (см. главу 11 «Промежуточная талассемия»).
HbE возникает в результате мутации (G→A) в кодоне 26 β-глобинового гена, которая обусловлена замещением лизина глютаминовой кислотой. Эта мутация приводит к количественному и качественному дефекту β-глобинового гена, так как он связан с активацией защищенного сплайсингового участка в кодоне 24-25, приводя к альтернативному сплайсинговому пути. Окончательным результатом является выработка пониженного количества варианта гемоглобина (HbE).

HbE – самый распространенный аномальный гемоглобин в Юго-Восточной Азии, где более половины населения некоторых регионов являются носителями заболевания. Он также доминирует в отдельных областях субконтинентальной Индии, включая Бангладеш. Гетерозиготы по HbE - клинически нормальные, при электрофорезе у них выявляют 25-30% HbE, а также отмечаются минимальные изменения эритроцитарных индексов. У гомозиготов по HbE клинические признаки слабо выражены, они могут проявляться только в виде слабой анемии. При микроскопическом исследовании мазка периферической крови отмечается микроцитоз с 20-80% мишеневидных эритроцитов, тогда как при электорофорезе гемоглобина выявляется 85-95% HbE и 5-10% HbF.

HbE/β-талассемия представляет собой наиболее часто встречаемую комбинацию β-талассемии со структурным вариантом гемоглобина, наиболее широко распространенной в Юго-Восточной Азии.

Связанные с этим заболеванием клинические проявления различаются по степени тяжести, находясь в диапазоне от проявлений, характерных для промежуточной талассемии, до высоко трансфузионно зависимой большой талассемии. Причины такой вариабельности установлены только частично, так как у больных с вроде бы идентичными генотипами обнаруживаются очень разные по степени тяжести клинические проявления.

Hb Lepore – это другая структурная β-разновидность, обусловленная слиянием δ- и β-глобиновых генов. Гомозиготное состояние Hb Lepore может привести к средним или тяжелым трансфузионно-зависимым талассемическим синдромам.

HbS-гемоглобинопатия: HbS – наиболее распространенная разновидность гемоглобина в мире, обусловленная замещением валина глютаминовой кислотой в 6-ой позиции β-глобиновой цепи. Взаимодействие β–талассемии и HbS приводит к синдрому, который более всего напоминает серповидно-клеточные нарушения, при которых, как правило, не требуются переливания крови в течение всей жизни и они не сопровождаются перегрузкой железа. В последние годы было составлено руководство по лечению серповидно-клеточной болезни, информацию о котором можно найти в Интернете по адресу: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sick-mt.htm.

α-талассемия

α-талассемии – это наследственные нарушения, характеризующиеся сниженной или подавленной выработкой α-глобиновых цепей. Человеческие глобиновые гены дублируются и размещаются в теломерном конце короткого участка хромосомы 16. α-талассемия обусловлена, как правило, делециями крупных фрагментов ДНК, которые содержат один или оба α-глобиновых гена.

Делеция одного α-глобинового гена приводит к широко распространенному в мире бессимптомному носительству заболевания.

Носительство α-талассемии характеризуется наличием двух остаточных функциональных α-генов и не приводит к какими-либо серьезным клиническим проявлениям и лабораторным изменениям:

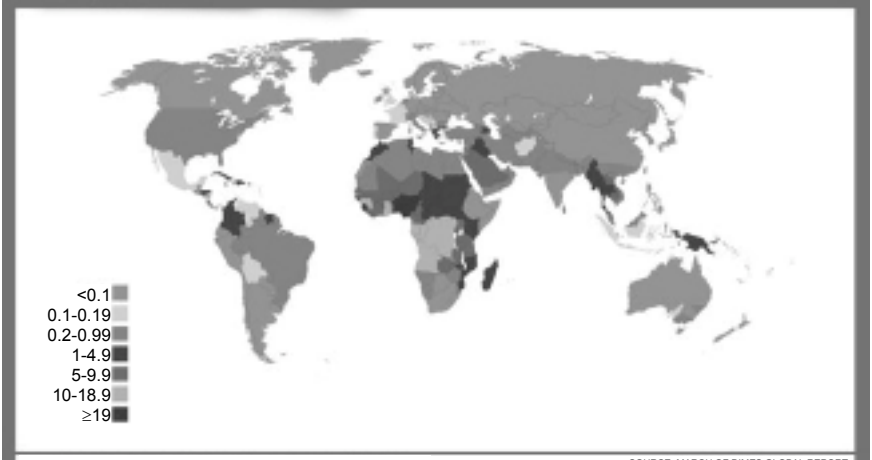
Умеренная анемия и микроцитоз

Делеции или аномалии трех глобиновых генов приводят к HbH заболеванию, которое, как правило, характеризуется умеренной гемолитической анемией, спленомегалией и острым гемолитическим кризом, преимущественно в связи с применением препаратов – оксидантов и инфекциями.

Другой важной структурной разновидностью является Hb Constant Spring, которая характеризуется неэффективным синтезом α-глобиновых цепей, обусловленным нарушением на соответствующем гене, который приводит к их элонгации. Такая мутация распространена преимущественно в Азии и, ее совместное наследование с делецией двух α-генов, приводит к выраженной форме HbH болезни..

Синдром водянки плода с гемоглобином Барт (Hb Bart's) - это наиболее тяжелое клиническое проявление α-талассемии; он, как правило, развивается вследствие отсутствия всех четырех α-глобиновых генов и приводит к внутриутробной смерти. Отсутствие α-глобиновых генов в цис - положении одной и той же хромосомы (α^0-талассемия) широко распространено в Юго-Восточной Азии, редко встречается в Средиземноморье и еще реже - в Африке.

Рождения с патологическими гемоглобиновыми нарушениями на 1000 живорожденных



Global Distirbution of Pathological Hemoglabin Disorders,1996 (WHO)

SOURCE: MARCH OF DIMES GLOBAL REPORT ON BIRTH DEFECTS THE HIDDEN TOLL OF DIVING AND DISABLED CHILDREN 2006

С разрешения источника: Организация "March of Dimes", общий отчет 2006

Гемотрансфузионная терапия в лечении большой β-талассемии

2

Цели гемотрансфузионной терапии

Соответствующие цели трансфузионной терапии и оптимальная безопасность переливаемой крови являются ключевыми моментами протокола для рутинного назначения эритроцитов больным талассемией. Основными целями являются:

- поддержание жизнеспособности и функционирования эритроцитов во время хранения, обеспечение достаточного переноса кислорода;
- использование донорских эритроцитов с нормальным восстановлением и периодом полураспада в организме реципиента;
- достижение надлежащего уровня гемоглобина;
- избежание побочных реакций, включая передачу инфекционных агентов.

Качество и достаточность крови

Для защиты здоровья реципиента крови, включая больных талассемией, кровь должна быть получена от тщательно отобранных, регулярных, добровольных, безвозмездных (неоплачиваемых) доноров и должна заготавливаться, обрабатываться, храниться и распределяться в специализированных, национальных гемотрансфузионных центрах, гарантирующих качество продукта.

Национально развитые, законодательно обоснованные директивы ЕС, Совета Европы, Североамериканского сообщества, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или международные директивы других организаций, рекомендации или соответствующие законы, учитывающие национальные нужды, ресурсы и уровень распространенности возбудителей инфекций, должны защищать качество услуг по переливанию крови. Практики донорства крови, отбор доноров (например, с использованием вопросника) и скрининг продуктов крови представляют собой наиболее важные стратегии, обеспечивающие безопасность и совместимость продуктов крови. Более детальная информация по директивам ЕС: http://europa.eu.int and http://europa.eu.int/consus/health/index_en.html . По рекомендациям Совета Европы: http//www.coe.int , а по руководствам ВОЗ и Американским стандартам: www.who.int/bloodsafety/gcbs/structure/en/ и http://www.aabb.org/content , соответственно. При необходимости получения более детальной информации, доступны также другие сайты.

Трансфузионная терапия при талассемии

В этой главе будут рассматриваться пять наиболее распространенных вопросов, связанных с трансфузионной терапией при лечении больных большой талассемией:

1) кому назначать и когда начинать трансфузионную терапию;
2) как обрабатывать кровь для эффективной и безопасной трансфузионной терапии при большой талассемии;
3) есть ли оптимальный уровень гемоглобина (Hb) для эффективной трансфузии;
4) влияют ли потребности в трансфузиях на успешное проведение железохелатирующей терапии;
5) какие наиболее серьезные реакции связаны с гемотрансфузией (часто и редко встречающиеся);

При принятии решения о том, кому переливать кровь, необходимо принять во внимание следующее:

1) Подтвержденный лабораторный диагноз большой талассемии.
2) Лабораторные критерии:
   Hb меньше 7г/дл в 2 определениях, интервал между определениями более 2 недель (исключая все другие предрасполагающие факторы, такие, как инфекции) или
3) Лабораторные и клинические критерии:
   Hb > 7 г/дл, но отмечаются:
   - изменения лица;
   - задержка роста;
   - переломы;
   - экстрамедуллярный гематопоэз.

Рекомендованный компонент крови

Пациенты с большой β-талассемией должны получать обедненную лейкоцитами эритроцитарную массу, минимальное содержание гемоглобина которой составляет 40 г.

Уменьшение количества лейкоцитов до $1x10^6$ или менее на единицу (достижимое среднее количество составляет $0,05x10^6$) (Совет Европы, Рекомендации 2006) считается критическим пороговым значением для устранения побочных реакций, вызываемых лейкоцитами (см. таблицу 1) и для предупреждения тромбоцитарной аллоиммунизации.

РЕАКЦИИ	ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР
Фебрильные негемолитические трансфузионные реакции (ФНГТР)	HLA-антитела у больных, цитокины, вырабатываемые лейкоцитами доноров
HLA аллоиммунизация реципиентов	HLA-антигены на донорских лейкоцитах
Трансфузионно-трансмиссивные инфекции	Инфекционные агенты, связанные с клетками
Болезнь трансплантат против хозяина (БТПХ)	Донорские Т-лимфоциты

[Morell A. ZLB Центральная лаборатория Швейцарского Красного Креста, 2000. Патогенная инактивация неустойчивых продуктов крови]

Таблица 1. Контаминированные лейкоциты как патогены. Некоторые побочные эффекты лейкоцитов в лабильных компонентах крови.

Методы обеднения лейкоцитами:

- Фильтрация цельной крови перед хранением является предпочтительным методом для обеднения лейкоцитами. Задержка в фильтрации (4-8 часов) может привести к незначительному фагоцитозу бактерий (например, Yersinia enterocolitica) (Buchholz, 1992). Этот метод удаления лейкоцитов предлагает высокоэффективную фильтрацию и обеспечивает постоянно низкий уровень остаточных лейкоцитов в обработанных эритроцитах и высокий уровень восстановления эритроцитов. Эритроцитарная масса получается путем центрифугирования обедненной лейкоцитами цельной крови.

- Претрансфузионная, лабораторная фильтрация - это проводимая в лаборатории банка крови фильтрация эритроцитарной массы, приготовленной из цельной донорской крови.

- Прикоечная фильтрация – метод, при котором эритроцитарная масса фильтруется непосредственно у постели больного в момент трансфузии. Этот метод, будучи в равной степени чувствительным по сравнению с указанными выше методами, может не обеспечить оптимального контроля качества, так как методы, используемые для прикоечной фильтрации, могут сильно различаться.

Компоненты крови для специальных групп больных

Отмытые эритроциты могут оказывать благотворное влияние на больных талассемией, у которых были повторяющиеся тяжелые аллергические трансфузионные реакции. Отмывание эритроцитарной массы физиологическим раствором удаляет плазменные белки, которые могут сенсибилизировать организм реципиента. Другие клиническим состоянием, требующим переливание отмытых эритроцитов является дефицит иммуноглобулина А (IgA), при котором имеющиеся у реципиента антитела к IgA могут привести к анафилактической реакции.
Отмывание, как правило, не приводит к надлежащему снижению уровня лейкоцитов, и его не следует использовать, как замещение для обеднения лейкоцитами. Напротив, отмывание следует использовать вместе с фильтрацией. Кроме того, при отмывании эритроцитарной массы возможна потеря некоторого количества эритроцитов из трансфузионной среды. Соответственно, важно отслеживать посттрансфузионный уровень гемоглобина для выяснения того, достигнут намечаемый уровень гемоглобина или нет.

Замороженные эритроциты – это компонент, полученный из цельной крови, в которой эритроциты замораживаются предпочтительно в течение 7 дней с момента заготовки с использованием замораживающих веществ и хранящийся при температуре -60^{0}C --80^{0}C или ниже в зависимости от использованного метода. Этот подход применяется для того, чтобы создать запас редких донорских единиц крови для отдельных больных, которые имеют необычные эритроцитарные антитела или которым не хватает обычных эритроцитарных антигенов. Совет Европы развивает международную сеть редких донорских единиц крови. По этому вопросу можно обратиться по адресу:

Council of Europe - Point I
F67075 Strasbourg Cedex
France
Тел: +33 3 88 41 2000
Факс: +33 3 88 41 2781
Электронная почта: point_i@coe.fr
Интернет: www.coe.fr/index.asp

Эритроциты, полученные методом донорского афереза. Этот метод позволяет заготовить две единицы эритроцитов от одного донора для трансфузии одному больному. Уменьшение числа доноров, от которых переливается кровь, приводит к снижению риска передачи инфекций, развития аллоиммунизации и других осложнений, связанных с трансфузией.

Трансфузия неоцитов или молодых эритроцитов может умеренно снизить потребность в крови (Spanos, 1996). Однако при этом больным переливается кровь от большого количества доноров, что ведет за собой повышение стоимости лечения, риска передачи инфекций и риска развития аллогенных антител.

Хранение донорских эритроцитов

Антикоагулянтные консервирующие растворы, используемые в процессе заготовки крови (см. таблицу 2а), были разработаны для предотвращения свертывания крови и обеспечения возможности хранения эритроцитов на протяжении определенного периода времени. Все эти растворы содержат цитрат натрия, лимонную кислоту и глюкозу, некоторые из них также содержат аденин, гуанозин и фосфат (например, CPD-A).

При приготовлении концентрата эритроцитов значительная часть глюкозы и аденина удаляется вместе с плазмой. При отсутствии компенсации каким-либо другим способом, достаточная жизнеспособность эритроцитов может поддерживаться только в том случае, если клетки не являются излишне концентрированными. Нормальный CPD-аденин эритроцитарный концентрат не должен иметь гемокрит (Hct) в среднем выше 0,70 (Совет Европы, Рекомендации 2006). Недавно разработанные новые дополнительные растворы позволяют поддерживать жизнеспособность эритроцитов даже, если удаляется более 90% плазмы, так как в этих растворах содержатся значительно более высокие количества необходимых питательных веществ (см. таблицу 2б). Использование глюкозы и аденина необходимо для поддержания посттрансфузионной жизнеспособности эритроцитов; фосфат может быть использован для усиления гликолиза, а другие вещества (например, маннитол, цитрат) могут быть использованы для предупреждения гемолиза в лабораторных условиях.

Хлорид натрия или дифосфат натрия также может использоваться для придания дополнительному раствору достаточной осмотической устойчивости. Соответственно, введение таких примесей, как AS-1, AS-3, AS-5 (см. таблицу 2б), позволяет существенно удлинить срок хранения эритроцитов до 42 дней.

Максимальная продолжительность хранения (срок годности), помеченная для каждой единицы крови, отличается в зависимости от типа приготовления (концентрация клеток, формула антикоагулянта, использование дополнительной суспензионной жидкости и т.д.) и должна определяться для каждого типа на основе достижения средней 24-часовой пострансфузионной выживаемости не менее 75% перелитых эритроцитов.

Функция гемоглобина по высвобождению кислорода (которая крайне важна при большой талассемии) ослабляется на протяжении хранения вследствие прогрессивной утраты 2, 3-бифосфоглицерата (2, 3-BPG, ранее известного, как 2, 3-дифосфоглицерат, DPG). Хотя время хранения цельной крови, к примеру, в CPDA-1 составляет 35 дней (Совет Европы, Рекомендации 2006), после 10 дней хранения весь 2, 3-BPG теряется (Совет Европы, Рекомендации 2006). При использовании указанных выше добавок (см. таблице 2б), хотя время хранения достигает 42 дней, а высокие уровни ATP держатся до 28-го дня хранения, значения 2, 3-BPG и P50 могут не поддерживаться полностью даже на протяжении этого промежутка времени. Помимо этого информация о полураспаде эритроцитов у реципиента после продолжительного хранения донорской крови ограничена. Принимая во внимание все вышесказанное, а также то, что наблюдаемое при большой талассемии пониженное восстановление и укорочение периода полураспада эритроцитов могут увеличить потребность в переливаниях крови и, как следствие, повысить уровень трансфузионной перегрузки железом.

Общепринятым является использование эритроцитов, которые хранились в дополнительных растворах на протяжении менее двух недель, а в случаях с CPD-A – еще более короткий промежуток времени – чем меньше, тем лучше. У больных с сердечными заболеваниями и у маленьких детей особенное внимание следует уделять повышению объема трансфузионной среды, обусловленному дополнительными растворами.

В целом, наличие более низкого уровня гематокрита в эритроцитарных единицах, содержащихся в новейших дополнительных растворах, должен учитываться при расчете ежегодного уровня трансфузионной нагрузки железом для всех больных (таблицы 2а и 2б).

	ACD-A	CPD	CP2D	CPDA-1
Тринатриевый цитрат	22.00	26.30	26.30	26.30
Лимонная кислота	8.0	3.27	3.27	3.27
Декстроза	24.50	25.50	51.10	31.90
Одноосновной фосфат натрия		2.22	2.22	2.22
Аденин				0.275

[Источник: Brecker M. ed Technical Manual, 14th ed Bethesda, MD: American association of Blood Banks, 2003: 162]

Таблица 2а. Состав антикоагулянтных консервирующих растворов (г/л)

	AS-1 (Adsol)	AS-3 (Nutricell)	AS-5 (Optisol)
Декстроза	2,200	1,100	900
Аденин	27	30	30
Одноосновный фосфат натрия	0	276	0
Маннитол	750	0	525
Хлорид натрия	154,00	70,00	15,00
Цитрат натрия	0	588	0
Лимонная кислота	0	42	0

[Источник: Brecker M. ed Technical Manual, 14th ed Bethesda, MD: American association of Blood Banks, 2003: 183]

Таблица 2б. Состав дополнительных растворов (мг/100 мл)

Проверка совместимости

Формирование одного или более специфических антител эритроцитов (аллоиммунизация) – широко распространенное осложнение регулярной трансфузионной терапии (Spanos, 1990; Singer, 2000). Соответственно, важно тщательно отслеживать формирование новых антител у пациентов и исключать доноров с соответствующими антигенами. Наиболее часто встречаются такие аллоантитела, как анти-E, анти-C и анти-Келл. Однако у 5-10% больных определяются аллоантитела против редких эритроцитных антигенов или с холодовыми, или же с тепловыми антителами с неидентифицированной специфичностью.

Рекомендуется:

- ***перед началом гемотрансфузионной терапии больным следует провести расширенное типирование антигенов эритроцитов, которое включает, как минимум, C, c, E, e и Келл, чтобы идентифицировать и охарактеризовать антитела в случае последующей иммунизации;***

- ***всем пациентам с талассемией следует проводить трансфузию с совместимой по ABO и Rh(D) кровью.***

Кроме этого строго рекомендуется использование крови, подобранной по антигенам C, E и Келл, для избежания аллоиммунизации против этих антигенов. Некоторые центры используют даже более расширенный антигенный подбор.

- ***Перед каждой трансфузией необходимо выполнить полную перекрестную пробу и провести скрининг на новые антитела.***

При появлении у больных новых антител, их необходимо идентифицировать, чтобы использовать для переливания кровь, в которой отсутствует эти антигены. Следует хранить полные и детализированные записи относительно типирования антигенов, эритроцитарных антител и трансфузионных реакций каждого больного, которые должны быть доступны, даже в том случае, если больному переливают кровь в другом центре. Следует избегать переливания крови от родственников первой степени родства по причине риска развития антител, которые могут оказать неблагоприятное влияние на результат последующей трансплантации стволовых клеток.

Трансфузионные программы

Рекомендованное лечение большой талассемии включает в себя регулярные переливания крови в течение всей жизни, проводимые обычно каждые две - пять недель, для поддержания претрансфузионного уровня гемоглобина выше 9-10,5 г/дл.

Такой режим переливаний способствует нормальному росту, обеспечивает нормальную физическую активность, адекватно подавляет активность костного мозга у большинства больных и минимизирует трансфузионную аккумуляцию железа (Cazzola, 1995 и 1997). Более высокий претрансфузионный уровень гемоглобина в 11-12 г/дл может быть целесообразным для больных с сердечными заболеваниями или другими

патологическими состояниями, а также для тех пациентов, у которых не удалось достичь достаточного подавления активности костного мозга при более низком уровне гемоглобина. Хотя более короткие интервалы между переливаниями могут снизить общие потребности больных в крови, при выборе интервалов необходимо учитывать другие факторы, такие, как режим работы, график учебы больных и другие аспекты их образа жизни.

Решение назначить регулярную трансфузионную терапию принимается только после окончательного установления диагноза гомозиготной β-талассемии. Этот диагноз должен учитывать молекулярные нарушения, выраженность анемии, степень неэффективности эритропоэза и такие клинические критерии, как задержка в развитии и костные изменения. Назначение регулярной трансфузионной терапии для тяжелых случаев талассемии обычно происходит в первые два года жизни. Некоторые больные с более легкими формами талассемии, которые нуждаются только в единичных переливаниях в течение первых двух десятилетий жизни, позднее могут нуждаться в регулярных трансфузиях по причине снижения уровня гемоглобина или развития серьезных осложнений (см. главу 11 «Промежуточная талассемия и HbE»). Риск аллоиммунизации оказывается большим у пациентов, которым начинают трансфузионную терапию по прошествии нескольких первых лет жизни-(Michail-Merianou, 1987; Spanos, 1990; см. таблицу 3).

Наличие аллоантител и аутоантител (см. ниже) может серьезно осложнить проведение трансфузионной терапии больным с промежуточной талассемией, например, тем больным, первые переливания которым были сделаны в подростковом возрасте или позднее.

Дача рекомендаций относительно объемов переливаемых эритроцитов затруднена в связи с использованием различных консервирующих и дополнительных растворов. Для единиц эритроцитов, загатовленных в CPD-A и имеющих гематокрит приблизительно 75%, количество эритроцитов на одно переливание, как правило, составляет 10-15 мл/кг, и переливание проводится в течение 3-4 часов. Единицы эритроцитов с дополнительными растворами могут иметь более низкий гематокрит в диапазоне 60-70%, и, соответственно, большие объемы с более высоким уровнем гематокрита требуют введения аналогичной эритроцитарной массы (см. таблицу 4). Для большинства пациентов, как правило, легче избежать таких различий в концентрации эритроцитов путем заказа определенного количества единиц (например, одной или двух) по сравнению с заказом определенного объема крови. Детям младшего возраста может быть необходима часть единицы эритроцитной массы во избежание излишней или недостаточной трансфузии. Пациенты с сердечными нарушениями или с очень низкими начальными уровнями гемоглобина должны получить более низкое количество эритроцитов при более медленном проведении трансфузии.

Возраст и уровень аллоиммунизации после первой трансфузии		
< 1 года	7,7%	
> 1 года	27,9%	[Machail-Merianou et al., 1987]
Возраст и уровень аллоиммунизации после первой трансфузии		
< 3 года	20,9%	
> 3 года	47,5%	[Spanos et al., 1990]

Таблица 3. Возраст и аллоиммунизация при талассемии

		Повышение целевых показателей уровней гемоглобина			
		50%	60%	75%	80%
Повышение целевых показателей уровней гемоглобина	1 г / дл	4,2 мл/кг	3,5 мл/кг	2,8 мл/кг	2,6 мл/кг
	2 г / дл	8.4 мл/кг	7.0 мл/кг	5.6 мл/кг	5.2 мл/кг
	3 г / дл	12,6 мл/кг	10,5 мл/кг	8,4 мл/кг	7.8 мл/кг
	4 г / дл	16,8 мл/кг	14,0 мл/кг	11,2 мл/кг	10,4 мл/кг

Например, для повышения уровня гемоглобина на 4 г/дл пациенту весом 40 кг, который получает кровь AS-1 с уровнем гематокрита 60%, будет необходимо 560 мл. Этот расчет предполагает объем крови в 70 мл/кг веса тела.

Таблица 4: Правило для выбора объема крови для переливания

Уровень гемоглобина (Hb) после переливания не должен превышать 14-15 г /дл, и его следует периодически отслеживать для оценки скорости падения уровня гемоглобина между трансфузиями в процессе анализа влияния изменений в трансфузионном режиме, уровня гиперспленизма или необъяснимых изменениях в ответ на переливание.

Хотя в результате эритроцитофереза, или автоматизированного обмена эритроцитами, обнаружилось снижение потребности в чистой крови и, соответственно, уровня трансфузионной перегрузки железом [Berdoukas, 1986; Friedman, 2003], его применение может быть ограниченным вследствие двух или трехкратного повышения использования донорской крови, что повышает стоимость, риск переноса инфекции и развитие аллоиммунизации.

Для каждого пациента необходимо вести точные записи о перелитой ему крови, включая объем и массу введенных единиц, гематокрит единиц с подобными антикоагулянтными консервирующими растворами и массой пациента. Эта информация позволяет рассчитать ежегодные потребности в крови, такие, как объем перелитой крови и чистых эритроцитов (гематокрит 100 %) на 1 кг массы тела.

Если последний показатель (эритроциты при 100% гематокрите) умножить на 1,08, (предполагаемое количество железа в мл эритроцитов) (см. главу 3 «Нагрузка железом и хелатирование железа»), то полученная цифра соответствует приблизительно такому количеству перелитого железа, которое пациент получает на килограмм массы тела в год.

На рисунке 1 представлен детальный пример того, как рассчитывается дневная норма нагрузки железом (мг/кг/день), а таблица 5 отображает взаимосвязь между ежегодными потребностями в переливаниях и дневной нормой нагрузки железом по двум распространенным показателям гемотокрита для донорской крови.

Уровень трансфузионной нагрузки железом может быть очень важным в выборе соответствующих доз хелатора железа. Например, рекомендованная доза хелатора деферасирокса основана частично на дневных и ежегодных нормах трансфузионной нагрузки железом.

Вес пациента: 40 кг

Объем крови для переливания и график переливаний:

600 мл каждые 4 недели

Средний гематокрит перелитых эритроцитов: 60%

Ежегодная потребность в крови: 13 трансфузий x 600 мл/40 кг = 195 мл/кг

Ежегодная потребность в чистых эритроцитах: 195 мл/кг/год x 60% (средний гематокрит) = 117 мл/кг/год

Ежегодная трансфузионная нагрузка железом:

117 мл/кг/год чистых эритроцитов x 1,08 мг железа на мл чистых эритроцитов = 126 мг железа

Дневная трансфузионная нагрузка железом: 126 мг железа/год/365 дней = 0,34 мг/кг

Рисунок 1. Расчет ежегодных потребностей в крови и трансфузионной нагрузки железом

Ежегодная потребность в крови (гематокрит 60%)	Ежегодная потребность в крови (гематокрит 75%)	Объем чистых эритроцитов/кг (гематокрит 100%)	Дневная нагрузка железом
100 – 150 мл/кг	80 – 120 мл/кг	60 – 90 мл/кг	0.18 – 0.27 мг/кг
150 – 200 мл/кг	120 – 160 мл/кг	90 – 120 мл/кг	0.27 – 0.36 мг/кг
200 – 250 мл/кг	160 – 200 мл/кг	120 – 150 мл/кг	0.36 – 0.44 мг/кг
250 – 300 мл/кг	200 – 240 мл/кг	150 – 180 m мл/кг	0.44 – 0.53 мг/кг

Таблица 5. Взаимосвязь между ежегодными потребностями в крови и уровнем нагрузки железом

Осведомленность о ежегодных потребностях в крови важно также для определения изменений, которые могут свидетельствовать о развитии гиперспленизма или ускоренного разрушения донорских эритроцитов.

Точные рекомендации для рассмотрения возможности и необходимости проведения спленэктомии при наличии повышенной потребности в переливаниях крови сложно установить из-за недостатка информации по уровням гематокрита перелитой крови в более ранних рекомендациях и неуверенности в отношении долгосрочных последствий спленэктомии, включая сепсис и тромбоз. Более того, решение провести спленэктомию должно быть принято с учетом индивидуальной способности больного контролировать запасы железа в организме на определенном уровне трансфузионной нагрузки железом. Тем не менее, при повышении ежегодной трансфузионной потребности выше 200 мг/кг/год чистых эритроцитов, спленэктомию следует рассматривать как возможную стратегию для снижения уровня нагрузки железом.

Побочные реакции

При переливании крови больной подвергается различным рискам. Соответственно, жизненно важно продолжать повышать безопасность крови и находить пути снижения потребностей в трансфузиях и количестве донорских воздействий.

Побочные явления (см. таблицу 6), сопровождающие трансфузию, включают:

- Негемолитические фебрильные трансфузионные реакции. Эти реакции были распространены в прошлых десятилетиях, однако резко сократились после введения процедуры обеднения трансфузионных сред лейкоцитами, особенно при обеднении лейкоцитами перед хранением, что резко уменьшило аккумуляцию цитокинов и аллоиммунизацию антигенами лейкоцитов. При отсутствии эффективного обеднения лейкоцитами больным, у которых наблюдаются такого рода реакции, следует давать антипиретики до проведения им переливания. Однако следует помнить, что при переливании эритроцитов подъем температуры может

ОСТРЫЕ	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	ПОЗДНИЕ	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
Гемолитические (интраваскулярние)	1/25000	Аллоиммунные	1/100
Анафилактические	1/50000	Гемолитические (экстраваскулярные)	1/ 2500
Фебрильные негемолитические	1/100	Болезнь «трансплантат против хозяина»	Редко
Аллергические (утрикарные)	1/100		
Острое легочное повреждение	1/10000		

Таблица 6. Классификация иммуноопосредованных реакций, связанных с трансфузиями, и их распространенность

отмечаться также в случае развития гемолитической трансфузионной реакции или наличия бактериального заражения трансфузионной среды.

- Аллергические реакции, обычно, развиваются вследствие плазменных протеинов и бывают от умеренной степени тяжести до тяжелой. Более легкие реакции включают уртикарную сыпь, кожный зуд и гиперемию и, обычно, они опосредованы IgE. К более тяжелым реакциям относятся стридор, бронхоспазм, гипертензия и другие симптомы анафилаксии, которые в особенности могут проявляться у больных с дефицитом IgA и антителами анти-IgA. Периодические легкие аллергические реакции в большинстве случаев можно избежать путем применения антигистаминных препаратов или кортикостероидов перед переливанием. Повторяющиеся аллергические реакции могут быть заметно снижены отмыванием эритроцитов для удаления плазмы. Пациенты с дефицитом IgA и тяжелыми аллергическими реакциями могут испытывать необходимость в крови от доноров с дефицитом IgA.

- Острые гемолитические реакции начинаются в пределах от нескольких минут до нескольких часов после начала переливания, и характеризуются внезапным появлением жара, озноба, болей в нижней части спины, диспноэ, гемоглобинурией и шоком. Такие необычные реакции чаще всего являются следствием ошибок при идентификации больных или типировании крови и в тестах на совместимость. Риск получить «неподходящую» кровь увеличивается для тех больных талассемией, которые переходят из одного центра в другой, или поступает в больницу, в которой не знакомы с их историями болезни. Развития гемолитических реакций у этих пациентов можно избежать путем: 1) использования оптимальных методов идентификации больных и маркировки образцов крови, полученных для перекрестной пробы; 2) надлежащим объединением сведений об образце с единицей донорской крови в банке крови; 3) соблюдением стандартных протоколов для проведения скрининга на антитела и всех необходимых перекрестных проб единиц донорской крови; 4) использование множества идентификаторов больных перед проведением переливания крови. Во многих отделениях переливания крови идентификацию единицы крови и реципиента до начала переливания проводят два члена медицинского персонала.

- Если симптомы и признаки позволяют предположить наличие острой гемолитической реакции, следует немедленно прекратить переливание и ввести внутривенно жидкости для поддержания внутрисосудистого объема. Диуретики могут помочь сохранить функцию почек. Развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) может потребовать приема дополнительных медикаментов, таких, как гепарин. Необходимо перепроверить идентификацию больного и донорской единицы крови. Также следует сообщить в банк крови о вероятном наличии необнаруженных аллоантител.

- Поздние трансфузионные реакции, как правило, появляются через 5-14 дней после переливания и характеризуются неожиданным падением уровня гемоглобина, а также общим дискомфортом и желтухой. Эти реакции могут быть вызваны аллоантителом, которое не было обнаружено во время переливания, или развитием нового антитела. Образец крови больного следует направить в банк крови для проведения исследования на наличие нового антитела и для повторного проведения перекрестной пробы последней перелитой единицы крови.

- Аутоиммунная гемолитическая анемия является серьезным осложнением трансфузионной терапии, которая обычно, но не всегда, возникает у больных с аллоантителами. Даже перелитые эритроциты из подобранных единиц крови (т.е. тех единиц крови, которые не содержат антиген, к которому есть известное аллоантитело)

могут иметь существенно укороченную выживаемость, а концентрация гемоглобина может сильно упасть ниже обычного претрансфузионного уровня. Происходит деструкция эритроцитов как донора, так и реципиента. При серологическом анализе, проводимым банком крови, обычно обнаруживается антитело, которое взаимодействует с широким количеством тестовых клеток и не обнаруживает специфичность по отношению к определенному антигену. Для клинического лечения в данной ситуации применяются стероиды, иммунодепрессивные препараты и внутривенный иммуноглобулин, хотя они могут принести не слишком много пользы. Некоторые пациенты также проходили лечение с применением ритуксимаба, однако его эффективность в этой ситуации на сегодняшний день еще полностью не установлена. Аутоиммунная гемолитическая анемия чаще развивается у больных, которые начинают трансфузионную терапию в более поздний период жизни (Rebulla, 1991), и вероятность ее развития должна учитываться при принятии решения о назначении трансфузионной терапии подросткам и взрослым людям с промежуточной талассемией.

- Связанное с трансфузией острое поражение легких (СТОПЛ) – это потенциально тяжелое осложнение, которое, как правило, обусловлено специфическими антинейтрофильными или анти-HLA антителами (Swanson, 2006). Это осложнение характеризуется диспноэ, тахикардией, жаром и гипертензией во время проведения трансфузии или на протяжении 6 часов после нее. Также наблюдается гипоксемия, а при рентгенограмме грудной клетки выявляются двусторонние инфильтраты, типичные для отека легких, хотя причин для подозрения объемной перегрузки не имеется. Лечение включает в себя кислород, прием стероидов и диуретиков и, при необходимости, вспомогательную вентиляцию легких.

- Связанная с трансфузией болезнь «трансплантат против хозяина» (СТБТПХ) обусловлена наличием жизнеспособных лимфоцитов в перелитых единицах эритроцитов.Это довольно редкое, однако, как правило, смертельное осложнение переливания крови. Иммунодепрессивные пациенты относятся к особой группе риска, однако СТБТПХ может также развиться у иммунокомпетентных реципиентов эритроцитов от идентичного по гаплотипу донора, каким является родственник. СТБТПХ, как правило, происходит в пределах 1-4 недель после переливания и характеризуется повышением температуры, высыпаниями, печеночной дисфункцией, диареей и панцитопенией вследствие поражения костного мозга. Для снижения риска СТБТПХ следует избегать использования донорской крови, заготовленной от родственников, или же в случае ее применения она должна подвергнуться облучению перед переливанием. Обеднение лейкоцитами является само по себе недостаточным для профилактики данного осложнения.

- Связанная с трансфузией циркуляторная перегрузка может наблюдаться при наличии выявленной или невыявленной кардиальной дисфункции, или при необоснованно быстром проведении переливания. Признаки и симптомы включают диспноэ и тахикардию, а при рентгенограмме грудной клетки выявляются классические симптомы, характерные для отека легких. Лечение направляется на снижение объема и, при необходимости, поддержке функций сердечной системы.

- Передача возбудителей инфекции, включая вирусы, бактерии и паразиты, представляет основной трансфузионный риск (см. главу 9 «Инфекции при большой талассемии»). Даже в странах, где остаточный риск передачи клинически значимых патогенов через кровь (HBV, HCV и Syphilis) был снижен до минимальных уровней, проблемы продолжают существовать или возникать, так как:

  - диапазон целевых патогенов, подлежащих обязательному

донорскому скринингу, ограничен (не включает HPV B-19, HCMV, EBV, HAV, Yersinia enterolitica, паразитов, напр., малярию);
- передача вирусов все же происходит (оконный период, порог чувствительности тестов),
- вопрос клинической значимости новых обнаруженных возбудителей инфекции (HGV, GBV-C, TTV, SEN-V, HSV6,7,8) полностью не выяснен, и скрининг на их выявление у доноров не проводится;
- новые появляющиеся возбудители инфекций (WNV, SARS, Avian Flu, прионы) представляют собой серьезную опасность;
- отсутствие широко применяемых тестов для бактерий (эндогенных и экзогенных) и для сопутствующих паразитирующих простейших организмов, например, болезнь Чагаса, токсоплазмоз и бабезиоз.

Во многих регионах развивающего мира с широким распространением талассемии продолжается передача гепатита В, гепатита С и ВИЧ инфекции при переливании крови. Это свидетельствует о том, что в этих странах недооценена важность развития качества национальной службы переливания крови, включая добровольное донорство крови, тщательный отбор доноров, скрининг крови на инфекции и предоставление услуг общественного здравоохранения, связанных с необходимой иммунизацией.

Итоговые рекомендации:

- Тщательный отбор доноров и скрининг – добровольное, регулярное и бесплатное донорство крови.
- Подтверждение диагноза большой талассемии.
- Перед назначением трансфузионной терапии необходимо подтвердить лабораторные и клинические критерии.
- Перед первым переливанием рекомендуется проведение расширенного типирования антигенов эритроцитов среди пациентов, по меньшей мере, в отношении антигенов C, E и Келл.
- Во время каждой трансфузии переливать кровь совместимую по ABO, Rh(D). Рекомендуется учитывать совместимость по антигенам C, E и Келл.
- Перед проведением первого переливания провести перекрестные пробы и скрининг на новые антитела.
- Вести записи об антителах эритроцитов, трансфузионных реакциях и ежегодных потребностях в переливаниях крови для каждого больного.
- Использовать эритроцитарную массу, обедненную лейкоцитами. Рекомендуется проведение фильтрации перед хранением, однако приемлемыми альтернативами являются фильтрация перед переливаниями в банке крови, а также «прикоечная» фильтрация.
- Переливать отмытые эритроциты больным с тяжелыми аллергическими реакциями.
- Использовать эритроциты, хранящиеся в CPD-A, настолько свежими, насколько это возможно (хранящиеся менее одной недели), а хранящиеся в дополнительных растворах – в течение менее 2 недель.
- Проводить переливания каждые 2 - 5 недель, поддерживая уровень претранфузионного гемоглобина (Hb) выше 9-10,5 г/дл, однако больным с сердечными осложнениями могут быть необходимы более высокие уровни (11-12 г/дл).
- Поддерживать посттрансфузионный уровень гемоглобина (Hb) не выше 14-15 г/дл.

Перегрузка железом

Перегрузка железом происходит в том случае, когда поступление железа в организм повышается на протяжении длительного периода времени в результате переливаний эритроцитов или повышенной абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Оба эти явления отмечаются при талассемии. Основной причиной перегрузки железом при большой талассемии является гемотрансфузионная терапия, а при промежуточной талассемии - повышенная абсорбция железа из желудочно-кишечного тракта.

При отсутствии естественного механизма вывода излишка железа из человеческого организма, жизненно необходимой является хелаторная терапия – второе после трансфузионной терапии важное направление лечения таких больных.

Степень нагрузки железом

Переливание крови

Наличие достоверной информации по трансфузионной нагрузке железом в значительной степени способствует назначению адекватной хелаторной терапии каждому больному. Простые расчеты, описанные в главе этой книги, посвященной гемотрансфузии, могут обеспечить лечащих врачей необходимой информацией.

В случае если организационные или другие трудности не позволяют сделать такие расчеты, можно провести грубое, округление на основе предположения, что в каждой донорской единице крови содержится 200 мг железа.

Соответственно, вне зависимости от того, является ли используемая кровь концентрированной, полуконцентрированной или разведенной в дополнительном растворе, одна цельная единица будет соответствовать приблизительно 200 мг введенного железа.

В соответствие с рекомендуемой схемой переливаний при лечении большой талассемии в год переливается эквивалент 100-200 мл чистых эритроцитов на кг (эквивалент 116-232 мг железа на 1 кг массы тела в год или 0,32-0,64 мг/кг/день). Если не проводится хелаторная терапия, регулярная трансфузионная терапия приводит к многократному повышению запасов железа.

Повышенная абсорбция железа из желудочно-кишечного тракта

В норме интестинальная абсорбция железа составляет приблизительно 1-2 мг/день. У больных с талассемией, которым не проводится трансфузия, абсорбция железа повышается в несколько раз.

Было установлено, что абсорбция железа превышает потерю железа, когда выработка предшественников эритроцитов в костном мозге в 5 раз превышает норму для здорового человека.

Было обнаружено, что режимы переливания крови, направленные на поддержание претрансфузионного уровня гемоглобина выше 9 г/дл, предупреждают такой рост клеток (Cazzola, 1997). У лиц, получающих переливание достаточно редко, абсорбция повышается до 3-5 мг/день или более, вызывая дополнительную нагрузку железом в 1-2 грамм в год.

Масса пациента	20 кг	35 кг	50 кг	65 кг
Объем чистых эритроцитов (мл), переливаемых за 1 год (если 100-200 мг/кг/год)	2000-4000	3500-7000	5000-10000	6500-13000
Ежегодная нагрузка железом в результате трансфузии (г)	2,3-4,6	4,1-8,2	5,8 -11,6	7,5 -15,1
Ежедневная нагрузка железом в результате трансфузии (мг)	4,7 -9,5	11,1-22,2	15,9-31,8	20,6-41,5

Таблица 1. Пример повышения запасов железа в результате трансфузии при отсутствии хелатирования

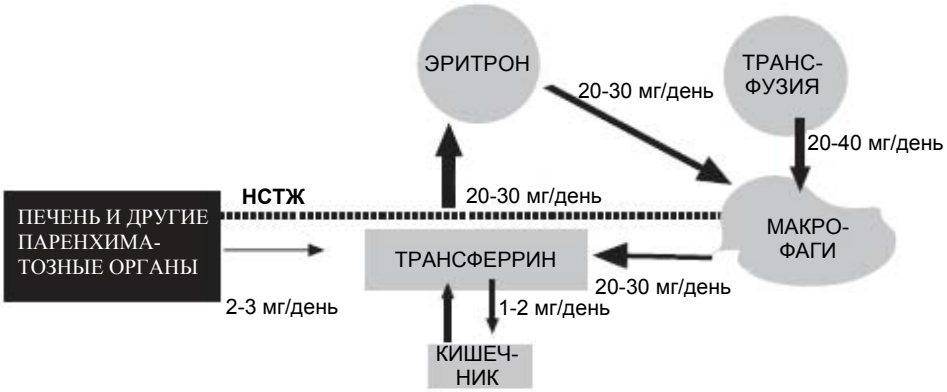


Рисунок 1. Упрощенная схема метаболизма железа у здорового взрослого человека изображена с использованием жирных стрелок. Пунктирная линия указывает на влияние трансфузии на метаболизм железа, с повышенной дневной поставкой геминового железа в макрофаги, что ведет к повышению уровня высвобождения железа из макрофагов, насыщению трансферрина и появлению не связанного с трансферрином железа (НСТЖ) в крови. Это, в свою очередь, приводит к повышенному усвоению железа печенью и другими паренхиматозными органами, такими, как сердце и эндокринные железы.
(Адаптировано из Porter JB. Hematol Oncol Clin North Am.2005;19:1-6).

Токсичность вследствие перегрузки железом

Механизм токсичности железа

Железо является высоко реактивным, его два состояния – железо II валентное и железо III валентное - легко сменяют друг друга путем присоединения или потери электронов, что создает вредные свободные радикалы (атомы или молекулы с непарными электронами).

Это может повредить липидные мембраны, органеллы и ДНК, что приводит к смерти клеток и развитию фиброза. В норме железо в организме хранится в связанном с молекулами состоянии, такими как трансферрин. Однако при перегрузке железом способность трансферрина связывать железо как внутри клеток, так и в плазме оказывается недостаточным. Полученное в результате свободное железо повреждает многие ткани в организме и является смертельной, в случае если не проводится железохелаторная терапия.

Механизм токсичности железа

Не подвергающаяся лечению перегрузка железом при большой талассемии является смертельной во второй декаде жизни, как правило, в результате сердечных осложнений (Zurlo, 1989). Перегрузка железом также приводит к гипофизарным нарушениям, что обуславливает гипогонадизм и задержку роста. Также наблюдаются такие эндокринные осложнения, как диабет, гипотиреоз и гипопаратиреоз. К серьезным осложнениям также относятся заболевания печени, сопровождаемые фиброзом и иногда циррозом, особенно при наличии сопутствующего хронического гепатита (эти осложнения описаны более детально в соответствующих главах этой книги).

Мониторинг перегрузки железом

Крайне важно тщательно отслеживать и, по возможности, точно оценивать перегрузку железом при составлении эффективных режимов железохелатирующей терапии, подобно упомянутым в данной главе и адаптированным под индивидуальные специфические потребности больного. Однако необходимо применять некоторые основные общие принципы мониторинга перегрузки железа при всех лечебных режимах:

Сывороточный ферритин

Это – традиционный и относительно легкий для проведения тест, в целом коррелирующийся с запасами железа в организме и прогностически значимый при лечении большой талассемии. До значения около 3000 µг/л сывороточный ферритин секретируется в форме свободного железа из макрофагов однако, при превышении данного значения из гепатоцитов «просачивается» повышенное количество железосодержащего ферритина (Worwood, 1984; Davis, 2004). Особенно заметны ежедневные колебания: высокие уровни нагрузки железом, воспаление, гепатит и/или повреждение печени могут ложно повышать уровень сывороточного ферритина, тогда, как недостаток витамина С может понижать его. При внезапном и неожиданном повышении уровня ферритина необходимо провести обследование на наличие гепатита, других инфекций или воспалительного процесса. При промежуточной талассемии сывороточный ферритин ведет к заниженной оценке уровня перегрузки железом (Pootrakul, 1981; Galanello, 1994). Соответственно, несмотря на высокую корреляцию между уровнем сывороточного ферритина и печеночного железа, на основании значения уровня сывороточного ферритина сложно сделать надежный вывод о нагрузке железом (Olivieri, 1995). Однако, следует отметить, что, по меньшей мере, при 5 исследованиях обнаружилась взаимосвязь между контролем сывороточного ферритина и прогнозом (Gabutti V. и Piga A., 1996; Olivieri N. Et al., 1994; Telfer P.T. et al, 2000; Davis B.A. et al., 2004; Borgna-Pignatti et al., 2004). Был выявлен значительно более низкий риск сердечного заболевания и смерти, как минимум, в 2/3 случаев, в которых уровни сывороточного ферритина поддерживались ниже 2500 µг/л (с десфериоксамином) на протяжении десяти или более лет (Olivieri, 1994). Наблюдения, проведенные на большом количестве больных, показали, что поддержание уровня сывороточного ферритина на более низком уровне в 1000 µг/л может привести к дополнительным преимуществам (Borgna-Pignatti et al., 2004) (см. таблицу 2).

Концентрация железа в печени (КЖП)

Концентрация железа в печени сейчас рассматривается в качестве эталонного стандарта для оценки нагрузки организма железом и дает возможность точно определить общие запасы железа в организме (Angelucci, 2000) с использование формулы:

Общие запасы железа в организме в мг/кг = 10,6 х КЖП (в мг/г сухой массы)

Нормальные показатели КЖП составляют до 1,8 мг/г сухого веса с уровнями до 7 мг/г сухого веса, обнаруживаемыми в некоторых не талассемических популяциях без очевидных побочных эффектов (см. рисунок 2).

Результаты ряда исследований позволяют связать высокое содержание железа в печени (СЖП) (выше 15-20 мг/г сухой массы) с ухудшением прогноза (Brittenham, 1994; Telfer, 2000), прогрессированием фиброза печени (Angelucci, 1997) или нарушениями функций печени (Jensen, 2003).

Таблица 2. Определение уровня сывороточного ферритина и интерпретация результатов

ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
• Легкий доступ • Невысокая стоимость • Повторяющиеся определения полезны для мониторинга хелатотерапии • Положительная корреляция с уровнями заболеваемости и смертности	• Косвенное измерение нагрузки железом • Колебания в результате воспаления, аномальной функции печени и метаболических нарушениях • Необходимы периодические определения

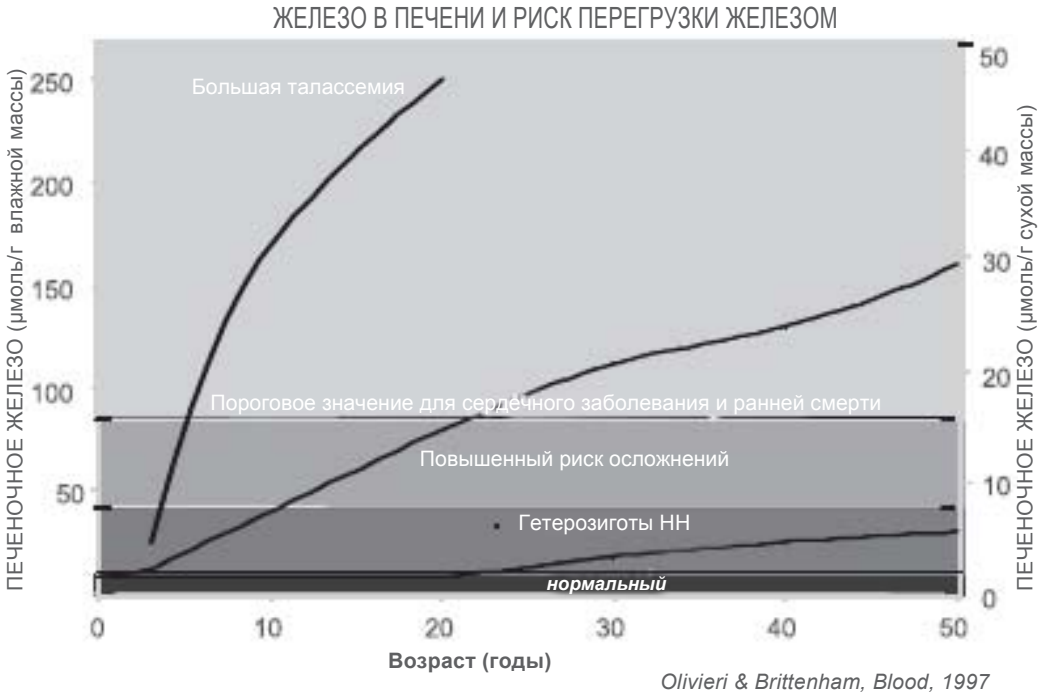


Рис. 2. Риск поражения печени и перегрузка железом (Olivieri & Brittenham, 1997)

Уровень КЖП должен учитываться лечащими врачами для тех больных, у которых уровень сывороточного ферритина отклоняется от общей тенденции (т.е. для тех пациентов, у которых подозревается наличие сопутствующего гепатита или у пациентов, находящихся на хелатотерапевтическом режиме с разными или неустойчивыми ответами), так как это может снизить риск назначения неправильного режима хелаторной терапии. Так как взаимосвязь сывороточного ферритина с перегрузкой железом и балансом железа до сих пор не установлена, оценка КЖП может быть особенно полезной при использовании новых режимов хелатотерапии.

Измерение КЖП может быть проведено путем химического анализа биоптата печени (свежего, фиксированного или депарафинизированного) (см. таблицу 3) или неинвазивными методами, такими, как метод с использованием сверхпроводящего квантового интерференционного датчика (SQUID) (Brittenham, 1994) или магнитно-резонансное исследование (МРИ) (см. таблицу 4). Биопсия является инвазивной процедурой, однако при ее проведении профессионалами уровень возможных осложнений довольно низкий (Angelucci, 1997). Не отвечающий требованиям размер образца (<1 мг/г сухого веса, 4 мг влажного веса или около 2,5 см основной длины) или неравномерное распределение железа, особенно при наличии цирроза (Villeneuve, 1996), могут быть причинами ошибочных результатов.

КЖП также может быть определена с высоким уровнем точности с использованием метода, известного, как SQUID (с применением сверхпроводящего квантового интерференционного передатчика). Однако на сегодняшний день во всем мире доступны только четыре таких прибора: они дорогие, стоимость их обслуживания тоже высокая, а их использование требует специально обученного персонала. Измерение железа в печени с помощью SQUID обладает преимуществом содержания широкого линейного ряда значений, однако прибор должен быть откалиброван для каждого отдельного случая.

Также КЖП можно измерить с использованием методов МРИ, предварительно ограниченных до относительно узкого линейного диапазона. Один недавно описанный подход – это R2 или техника «Феррискан», которая обнаруживает допустимую линейность и воспроизводимость в диапазоне клинических интересов (St Pierre et al., 2005). Средняя чувствительность данного метода >85% и специфичность >92% для КЖП в 15 мг/г сухой массы. Метод был зарегистрирована в ЕС и США. Для калибровки МРИ - прибор должен использовать Фантом, поставленный компанией, тогда как полученные данные пересылаются через Интернет для их последующего анализа специализированным программным обеспечением «Феррискан» (оплата производится в расчете за одно проанализированное сканирование). Особенным преимуществом этой техники является то, что ей можно без труда обучиться в любом центре с достаточно современным МРИ прибором (см. таблицу 4).

Таблица 3. Измерение КЖП с использование биопсии печени

ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
• Возможность прямого измерения КЖП • Наличие утвержденных эталонных стандартов • Является количественным, специфическим и чувствительным методом • Позволяет проведение измерения запасов негеминого железа • Обеспечивает информацией по гистологии/ патологии печени • Имеется положительная корреляция с уровнями заболеваемости и смертности	• Является инвазивной, болезненной процедурой, сопровождаемой потенциально серьезными осложнениями • Имеется риск отбора образца, особенно для больных с циррозом • Для проведения требуются квалифицированные врачи и стандартизированные лабораторные методы

Функция сердца

Регулярный мониторинг фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) позволяет идентифицировать группу больных с плохим прогнозом высокой степени риска последующих сердечных нарушений и смерти, которые имели хороший ответ на интенсификацию десфериоксамина (Davis et al., 2004). Риск сердечной недостаточности и смертельного исхода у больных с уменьшением фракции выброса ниже контрольных значений в 35 раз выше, с медианным интервалом до прогрессии в 3,5 года, что дает время на интенсификацию хелаторной терапии. Функция левого желудочка может быть измерена с использованием МРИ, многопроекционного радиоизотопного исследования сердца (МПРИС) или электрокардиографии. Первые два метода имеют преимущество над электрокардиографией, будучи менее зависимыми от оператора, и, соответственно, легче адаптируемые для долгосрочного мониторинга.

Оценка миокардиального железа (T2* или другие измерения)

Оценка миокардиального железа с использованием МРИ становится все более доступной, однако требует соответствующего уровня компетентности при применении данного метода и стандартизации результатов. Значение T2* в тканях уменьшается с повышением концентрации железа.

Уменьшение миокардиального T2* до <20 мс (что предполагает повышенный уровень миокрадиального железа) ассоциируется с более высокой вероятностью снижения функции ЛЖ (Anderson et al., 2001). Например, у больных со значениями T2* >20 мс отмечается меньшая вероятность понижения ФВЛЖ. При значении T2* 10-20 мс имеется 10% вероятность, при 8-10 мс - 18% вероятность, при 6 мс - 38% вероятность, а при 4 мс - 70% вероятность понижения ФВЛЖ (Westwood et al., 2005). В центрах, где доступен этот метод, по значению T2* можно определить больных с высоким риском падения ФВЛЖ до того, как это произойдет, и провести интенсификацию хелаторной терапии у этих больных.

Возможность оценивать содержание железа в сердце предлагает дополнительный путь для стратификации рисков, открывая новое диагностическое окно. Однако факторы, влияющие на риск развития сердечного нарушения по причине перегрузки миокардиальным железом, являются комплексными, тогда как T2* определяет запасы железа, не являющегося само по себе токсичным для клеток. Факторы, которые могут повышать доступность лабильного внутриклеточного железа, что приводит к межклеточному нарушению, такому, как миокардит или недостаток продолжительной подверженности межклеточному хелатированию,

Таблица 4. Оценка КЖП с использованием МРИ

ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
• Оценивает содержание железа во всей печени • Является потенциально широко доступным методом • Имеется возможность параллельной оценки патологического статуса печени и сердца	• Проводится косвенное измерение КЖП • Требуются МРИ устройства со специализированным методом визуализации

Уровни железа в печени могут быть оценены с использованием техники, известной, как R2 (спин-эхо) МРИ, которая является валидизированным и стандартизированным методом для измерения КЖП.

МРИ = Магнитно-резонансное исследование

могут повлиять на риск по причине излишка сердечного железа и поясняют, почему только у части людей с короткой T2* обнаруживается нарушение сердечной функции. Все еще необходимыми являются проспективные данные по взаимосвязи между значениями миокардиальной T2* и выживаемостью. Однако взаимосвязь между короткими значениями T2* (<10мс) и риском сердечной дисфункции является очевидной (см. таблицу 5).

Оценка содержания железа в моче

Определение выделения железа мочой может способствовать оценке влияния на экскрецию железа десферриоксамина (при применении этого препарата около половины общего железа выводится через мочу) или деферипрона (при применении данного препарата более 80 % железа выводится через мочу). Однако естественные колебания в суточной экскреции железа влекут за собой необходимость в проведении повторных исследований. Экскреция железа с калом обеспечивает выведение дополнительного железа в количестве от 30 до 100% от мочевого железа в зависимости от уровня запасов железа, дозы десферриоксамина и уровня гемоглобина (Pippard, 1982).

Несвязанное с трансферрином железо (НСТЖ) плазмы

При перегрузке железом трансферрин - нормальный носитель железа в плазме - становится перенасыщенным, оставляя железо не связанным, то есть несвязанным с трансферрином железом (НСТЖ).
НСТЖ – более очищенное разными клетками железо по сравнению с траснферриновым железом, и главным образом ответственное за аномальный образец распределения железа при трансфузионной перегрузке железом. В связи с тем, что эти формы железа быстро появляются снова сразу после того, как хелаторы железа вымываются из крови, эксперты полагают, что оптимальным лечением является 24-часовое хелатирование (Porter, 1996).

НСТЖ состоит из нескольких химических образований, только некоторые из которых готовы к хелатированию и только некоторые из которых обладают окислительно-восстановительным циклом. Один из путей определения фракции НСТЖ, которая является лабильной и имеет окислительно-восстановительный цикл, это анализ лабильного плазменного железа (ЛПЖ анализ). Однако, хотя определение НСТЖ (или ЛПЖ) представляет собой полезный инструмент для изучения того, как хелаторы взаимодействуют с пулами плазменного железа, его ценность в качестве критерия для повседневного лечения или прогнозирования до сих пор не была обоснована.

Другие маркеры окислительных нарушений

Было исследовано широкое разнообразие маркеров окислительных нарушений. Малоновый диальдегид (МДА) повышается при перегрузке железом, тогда как широкий спектр антиоксидантов истощается.

Специалисты проявили интерес к использованию антиоксидантов или натурально встречающихся продуктов, которые имеют антиоксидантные свойства, такие, как Куркумин. Однако пока контролируемые данные не доступны, следует осторожно применять эти вещества, так как влияния антиоксидантов при наличии железа могут быть непредсказуемыми вследствие окислительно-восстановительных циклов железа между состояниями железа (II) и железа (III).

Другие маркеры нарушений органов

Этот вопрос более подробно обсуждается в других главах книги. Однако у пациентов с перегрузкой железом следует наблюдать за наличием признаков гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) (рост и сексуальное развитие, а также биохимические маркеры ГГ), сахарного диабета (ежегодная проба

на толерантность к глюкозе), гипотиреоза и гипопаратиреоза.

Лечение перегрузки железом

Цели железохелаторной терапии

Главной целью хелаторной терапии является постоянное поддерживание безопасных уровней железа в организме. К сожалению, если перегрузка железа была аккумулирована, выведение запасов железа из организма происходит медленно и неэффективно, так как лишь незначительная часть железа организма доступна для хелатирования в данное время.

Соответственно, когда принимается хелатор железа, только небольшая часть препарата связывает железо до его экскреции или метаболизирования. Если больной перегружен железом, могут потребоваться месяцы и годы для снижения запасов железа в организме до безопасных уровней, даже при проведении наиболее интенсивного лечения. Соответственно, хелатирование должно начинаться вскоре после (2-3 года) начала трансфузионной терапии.

Железо быстрее выводится из некоторых тканей, таких как печеночная, чем из других – например, из сердечной.

Повышенная доза хелаторов, принятых в попытке ускорить выведение железа, приводит к риску повышения токсичности хелатора железа из-за выведения железа, необходимого для нормального метаболизма тканей. Соответственно, двумя крайне важными целями железохелаторной терапии больных с избытком железа является снижение содержания железа в тканях до безопасных уровней и в то же время сделать железо настолько безопасным, насколько это возможно путем связывания пулов токсичного железа, приводящих к нарушениям в тканях. Запасы железа постоянно восполняются в результате распада эритроцитов в макрофагах или распада ферритина в клетках. Эти одинаковые фракции активны в окислительно-восстановительных процессах и потенциально вредны; именно плазменные компоненты этого железа (НСТЖ), главным образом, ответственны за нагрузку тканей железом. Как было отмечено выше, НСТЖ появляется через несколько минут после того, как хелатор выводится из организма. Соответственно, для того, чтобы достичь второй цели хелатирования – минимизации пулов токсического (лабильного) железа – идеальным является проведение 24-часового хелатирования. Как только достигнуты низкие уровни железа, более целесообразным является снизить дозу хелатора, чем прерывать или снижать частоту хелатирования.

Таблица 5. Оценка содержания железа в сердце с помощью МРИ

ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
• Позволяет быстро оценить содержание железа в сердечной перегородке • Имеется возможность произвести воспроизводимое количественное измерение уровня железа • Имеется возможность параллельного измерения функциональных параметров • Имеется возможность параллельной оценки патологического статуса печени и сердца	• Проводится косвенное измерение сердечного железа • Имеется необходимость в МРИ устройстве со специализированным методом визуализации • Является технически требовательным методом • Методологию необходимо стандартизировать и валидизировать

Уровень сердечного железа может быть быстро и эффективно оценен с использованием техники, известной, как T2* (градиентное эхо) МРИ, которое стало новым стандартным методом

МРИ = магнитно-резонансное исследование

Десфериоксамин (Десферал ® или дефероксамин)

Десфериоксамин применяется в клинике с 1970-х годов, а широко используется в виде подкожной инфузии с 1980 года. При условии того, что лечение начинается в пределах 2-3 лет с момента начала трансфузионной терапии, проводится регулярно и надлежащими дозами, десфериоксамин оказывает существенное влияние на выживаемость, а также на сердечные и другие осложнения перегрузки железом, описанные выше (Brittenham, 1994; Piga, 1996; Borgna-Pignatti, 2004).

Основными недостатками лечения являются высокая стоимость метода и парентеральное введение препарата.

Механизм действия и фармакология

Вследствие своего молекулярного размера десфериоксамин плохо абсорбируется кишечником. Чем выше его доза, тем большая часть железа, выводится с калом, а не с мочой. Железо, выводимое с мочой, высвобождается при распаде эритроцитов в макрофагах, тогда, как с фекалиями высвобождается железо, хелатированное в печени (Hershko, 1979; Pippard, 1982). Десфериоксамин обладает коротким периодом полураспада в плазме (первичный период полураспада 0,3 ч), быстро удаляясь из организма с мочой и желчью. Процесс хелатирования железа прекращается вскоре после окончания инфузии десфериоксамина. Эффективность десфериоксамина (измеряемая в контексте процентной доли дозы, выведенной в связанной с железом форме), введенного в стандартные 8-12-часовые интервалы 5-7 дней в неделю, составляет приблизительно 14%. Выведение железа с десфериоксамином повышается с увеличением дозы, запасов железа в организме и при добавлении витамина С.

Признаки эффективности десфериоксамина

Клинический опыт на протяжении 3 десятилетий свидетельствует о том, что ферритин может контролироваться при монотерапии десфериоксамином и что поддержание сывороточного ферритина на уровне <2500 µг/л этим препаратом защищает организм от сердечного заболевания и улучшает показатели выживаемости (Olivieri, 1994).

Однако, результаты формального проспективного исследования дозы, необходимой для стабилизации или снижения уровня сывороточного ферритина в больших популяциях, стали доступными лишь недавно.

Проведенное исследование по проспективной оценке изменений уровня ферритина и КЖП среди 290 больных с большой талассемией (Cappellini, 2006) показало, что средняя суточная доза в 42 мг/кг приводит к незначительному снижению уровня сывороточного ферритина на 364 µг/л за год, тогда как средняя суточная доза в 51 мг/кг позволяет в среднем снизить уровень сывороточного ферритина приблизительно на 1000 µг/л в течение одного года. Соответственно, если уровень сывороточного ферритина превышает 2500 µг/л, рекомендуется средняя суточная доза препарата не менее 50 мг/кг/день (кроме детей – см. ниже).

Влияние на железо печени

Вводимый не менее 5 раз в неделю в достаточных дозах десфериоксамин эффективен для контроля содержания железа в печени и, соответственно, общих запасов железа в организме (Brittenham, 1994). Взаимосвязь между дозой и изменениями КЖП не подвергалась систематическому изучению вплоть до недавнего времени (Cappellini, 2006).

В ходе проведенного исследования было установлено, что средняя доза 37 мг/кг

стабилизировала КЖП у больных с исходным уровнем КПЖ между 3 и 7 мг/г сухой массы. У больных со значениями КЖП между 7 и 14 мг/г сухой массы, средняя доза в 42 мг/кг приводит к небольшому снижению в 1,9 мг/кг сухой массы. Среди больных со значениями КЖП >14 мг/г сухой массы, средняя доза в 51 мг/кг приводит к снижению КЖП в среднем на 6,4 мг/кг сухой массы.

Соответственно, при необходимости значительного снижения уровнях КЖП рекомендуется доза в 50 мг/кг при применении препарата в течение не менее 5 дней в неделю (см. выше). Следует отметить, что эти средние изменения и необходимые дозы могут повышаться или понижаться в зависимости от потребностей в переливаниях крови (Cohen, 2005).

Влияние на сердечную функцию

Долгое время подкожная терапия применялась для улучшения асимптоматических сердечных заболеваний (Freeman, 1983, 1989; Wolfe, 1985; Aldouri et al., 1990). После внедрения в клиническую практику десферioксамина распространенность индуцированных избытком железа сердечных заболеваний прогрессивно снижалась в группах больных с ключевым фактором – возрастом начала лечения (Brittenhan, 1994; Borgn-Pignatti, 2004). Симптоматическое сердечное заболевание может быть обратимым в случае применения высоких доз внутривенно (Marcus, 1984; Cohen, 1989). Такие же результаты с хорошим долгосрочными прогнозом могут быть получены при применении более низких доз (50-60 мг/кг/день - см. ниже) с, соответственно, меньшей лекарственной токсичностью при продолжительном применении препарата (Davis, 2000 и 2004). Продолжительное внутривенное применение по 50-60 мг/кг/день приводит, как правило, к нормализации ФВЛЖ в течение трех месяцев (Anderson et al., 2004). Однако, если тяжелая форма сердечного нарушения, которая развилась до лечения, усиливается, вероятность успешного исхода снижается.

Соответственно, рекомендуется раннее вмешательство для устранения пониженной функции ЛЖ (Davis, 2004).

Влияние на содержание железа в сердце (T2*)

В результате проведения лечения с продолжительным внутривенным введением десферioксамина было обнаружено улучшение в миокардиальном железе, даже в случаях с наибольшей перегрузкой сердца железом, со средними значениями миокрадиальной T2* <6 мс (Anderson et al., 2004). Средний уровень улучшения на данном уровне нагрузки сердца железом составляет около 3 мс/год при тяжелых перегрузках сердца, если улучшение линейное, для нормализации T2* до >20 мс будет необходимо несколько лет (Porter, 2002).

У больных со значениями исходного уровня T2* в диапазоне 8-20 мс, подкожное лечение относительно низкими дозами в 35 мг/кг приводит к среднему улучшению T2* на 1,8 мс в год (Pennel, 2006). При незначительно более высоких дозах препарата в 40-50 мг/кг, вводимых в течение 5 дней в неделю, улучшение этого показателя у больных составит 3 мс (Porte et al., 2005). В ходе проведения двух проспективных, рандомизированных исследований было обнаружено, что даже при применении низких, интермиттирующих доз происходит улучшение кардиальной T2* (Pennel, 2006; Tanner, 2007).

Влияние на уровень заболеваемости

Регулярная подкожная терапия, начатая в возрасте до 10 лет, снижает частоту развития гипогонадизма (Bronspiegel-Weintrob, 1990), а также других эндокринных нарушений, включая сахарный диабет (Brittenham, 1994; Olivieri, 1994; Borgna-Pignatti, 2004) (см. таблицу 6).

Влияния на выживаемость и осложнения перегрузки железом

Как было отмечено выше, десфериоксамин впервые был применен для лечения перегрузки железом при талассемии в 1970-е годы, однако широко использовать его в инфузиях начали после 1980 года. Преимущества его регулярного применения ясно продемонстрированы улучшением выживаемости больных, рожденных в интервале между 1960-ми годами и сегодняшним днем (см. рисунок 3). Следует отметить, что только больным, рожденным после 1980 года, начинали лечение в раннем возрасте, и что возраст начала лечения является ключевым факторам исхода заболевания (Borgna-Pignatti, 2004, 2004; Brittenham et al., 1994; Davis et al., 2004).

	Больные, рожденные в 1970-1974* годы	Больные, рожденные в 1980-84† годы
Смерть до 20 лет	5%	1%
Гипогонадизм	64,5%	14,3%
Диабет	15,5%	0,8%
Гипотиреоз	17,7%	4,9%

* ДФО, введенный в 1975 г.
† ДФО, введенный в 1980
В 1995 году 121 пациент перешли на ДФП (по цензу времени)

Таблица 6. Снижение осложнений в группах, рожденных после того, как десферриоксамин стал доступным

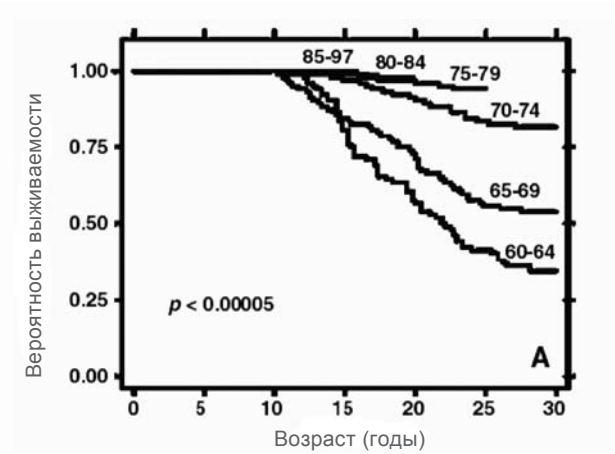


Рис. 3. Повышающаяся вероятность выживаемости (% живых в показанных возрастных группах) при проведении десфериоксаминовой терапии для лечения талассемии, преимущественно в результате сниженной токсичности сердечного железа в группах больных, рожденных между 1960-1964 и 1995-1997 годами (Borgna-Pignatti, 2004).

Десфериоксамин необходимо вводить не менее 5 раз в неделю для оптимизации выживаемости (Piga, 1996). Смертельные осложнения от перегрузки железом также всегда снижаются, если железо в организме (определенное измерением концентрации железа в печени) удерживается ниже определенного уровня (Brittenham, 1994) (см. ниже).

Нежелательные побочные эффекты десфериоксамина

Местные кожные реакции, такие, как зуд, эритема, уплотнение и дискомфорт от легкой до умеренной степени тяжести широко распространены и могут быть следствием недостаточного разбавления десфериоксамина. Появление язв на месте проведения инфузий обусловлены интрадермальными инфузиями десфериоксамина, и их образование можно предупредить более глубоким введением иголки во время последующих инфузий.

Инфицирование бактериями Yersinia enterocolitica – наиболее серьезный риск, сопровождающий терапию десфериоксамином (более детально описано в главе 9 «Инфекции при большой талассемии»). Эту инфекцию трудно диагностировать. Однако в случаях обоснованного клинического подозрения на инфицирование Yersinia enterolitica, лечение десфериоксамином должно быть временно приостановлено. Необходимо обследовать любого больного с лихорадкой на наличие этой инфекции, особенно, если она сопровождается болью в животе, диареей и болями в суставах, и после этого необходимо немедленно приступить к лечению. Применение десфериоксамина можно, как правило, возобновлять сразу после ослабления симптомов инфицирования и после окончания прохождения полного курса терапии антибиотиками.

Другие инфекции, такие, как Klebsiella, также могут обостряться при продолжительном лечении десфериоксамином.

Соответственно, рекомендуется прекращение введения десфериоксамина для любого больного при наличии у него необъяснимой лихорадки до установления ее причины и до начала эффективного лечения антибиотиками. Решение в отношении того, когда возобновлять лечение десфериоксамином, требует клинического заключения и тщательного взвешивания потенциальных рисков и выгод. Например, больной с высоким уровнем содержания железа в сердце и нарушенной сердечной функцией может подвергаться высокому риску, если десфериоксамин отменяется во время септического приступа. Так как риски со стороны сердца перевешивают риски инфицирования, введение десферриоксамин следует продолжать при условии начала терапии антибиотиками.

Тяжелая аллергия на десфериоксамин встречается достаточно редко и может излечиваться осторожной десенсибилизацией, проводимой под жестким медицинским контролем (Bosquet, 1983; Miller, 1981). Десенсибилизация, как правило, заканчивается успешно, однако может возникнуть необходимость в ее повторном проведение. При отсутствии благоприятного результата после проведения этой процедуры можно рассмотреть возможность применения альтернативного хелатора, такого, как деферипрон или деферасирокс (см. ниже).

Осложнения, связанные с дозировкой препарата

Введение излишне высоких доз десфериоксамина может вызвать следующие осложнения у больных без высокой перегрузки организма железом:

- Проблемы со слухом. При введении высоких доз препарата у больных может отмечаться сенсорно-невральная потеря слуха, звон в ушах и глухота, особенно у детей младшего возраста с низкой нагрузкой железом (Olivieri, 1986) и при повышенном терапевтическом индексе

(>0,025) (Porter, 1989). Незначительное сенсорно-невральное нарушение слуха может быть в некоторых случаях обратимым, однако тяжелая потеря слуха, как правило, остается необратимой. Соответственно, рекомендуется ежегодно проводить аудиометрию, учитывая, что аудиометрические изменения, происходящие вследствие избыточных доз десферioксамина, как правило, симметричны; асимметрия предполагает наличие других патологий.

- Влияния на зрение. Впервые они были отмечены при введении очень высоких доз препарата (более 100 мг/кг/день) (Davis, 1991). Симптомы могут включать ночную слепоту, нарушение цветового зрения, нарушение поля зрения и пониженную остроту зрения. В тяжелых случаях при исследовании глазного дна могут обнаруживаться признаки пигментного ретинита, тогда, как более легкие случаи можно обнаружить только с помощью электроретинографии. Основным фактором риска является высокая доза препарата (Olivieri, 1986), однако высокая вероятность осложнений обнаруживается также у больных, страдающих диабетом (Arden, 1984), или у тех, кто проходил сопутствующее лечение с применением фенотиазинов (Blake, 1985). Для больных, у которых развились осложнения, лечение десферioксамином следует временно прекратить. Сразу после того, как проведенные обследования укажут на разрешение проблемы, лечение десферioксамином следует возобновить более низкими дозами препарата.

- Задержка роста может произойти, если вводятся слишком большие дозы десферioксамина. Другим фактором риска является слишком раннее начало лечения (возраст младше 3 лет) (De Virgillis, 1988; Piga, 1988). Скорость роста быстро восстанавливается, когда доза снижается до <40 мг/кг день, в то время как ответ на гормональное лечение отсутствует. Соответственно, рекомендуется, чтобы доза не превышала 40 мг/кг день до приостановки роста. Регулярный мониторинг роста крайне важен для всех детей (см. главу 4 «Эндокринные осложнения»).
- Изменения скелета чаше встречаются у больных с низким уровнем нагрузки железом при избыточной дозировке десферioксамина (De Virgillis, 1988; Olivieri, 1992; Gabutti, 1996). Рахитоподобные костные поражения и наружное отклонение голени могут обнаруживаться вместе с метафизарными изменениями, особенно в позвоночнике, что приводит к формированию непропорционально короткого торса. Радиографические признаки включают вертебральную деминерализацию и уплощенность тел позвонков. Больных следует регулярно обследовать на наличие таких изменений, так как они необратимы.

- Редкие осложнения. Почечная недостаточность и интерстициальная пневмония были зарегистрированы при введении очень высоких доз препарата в 10 мг/кг/ч и более. У больных без перегрузки железом десферioксамин вызывал обратимую кому при его применении вместе с производным фенотиазинов (Blake, 1985). Следует избегать быстрой внутривенной инъекции.

Рекомендованная стандартная терапия

Стандартная доза и частота применения

Стандартным рекомендованным методом является медленная подкожная инфузия 10%-ного раствора десферioксамина, проводимая в течение 8-12 часов с применением инфузионной помпы.

В целом, средние дозы препарата не должны превышать 40 мг/кг до приостановки роста человека. Стандартная доза составляет 20-40 мг/кг для детей и 50-60 мг/кг для взрослых в виде подкожной инфузии минимум в течении 6 ночей в неделю. Для достижения отрицательного баланса железа у больных со средними потребностями в переливании крови дозировка препарата должна составлять 50 мг/кг/день на протяжении не менее 5 дней

в неделю (Cappellini, 2006). Важно, чтобы пациенты с высоким уровнем нагрузки железом или повышенным риском сердечных осложнений получали соответствующие дозы препарата.

Подкожное болюсное введение десфериоксамина

При отсутствии инфузионного дозатора или в случае, если пациент не способен переносить 10-ти часовую инфузию, может быть назначено подкожное болюсное введение препарата при условии, что больной не относится к группе риска сердечных заболеваний. В ходе проведения рандомизированного исследования было установлено, что сывороточный ферритин и железо в печени могут в равной степени эффективно контролироваться введением эквивалентной общей дозы (45 мг/кг x 5 дней в неделю) путем введения подкожно двух «болюсов» или проведением вечерней 10-часовой подкожной инфузии (Yarali, 2006).

Корректировка доз

При низких уровнях ферритина необходимо уменьшить дозу десфериоксамина и особенно тщательно отслеживать случаи токсичности, связанные с применением десфериоксамина. Уменьшение доз может происходить с использованием терапевтического индекса (см. рисунок 4) (Porter, 1989).

Рисунок 4. Терапевтический индекс

Терапевтический индекс =
Средняя дневная доза (мг/кг)*/ферритин (µг/л)
Целью является постоянное поддержание индекса <0,025
* средняя дневная доза = (фактическая доза, полученная в течение каждой инфузии x количество доз в день/7)

Хотя этот индекс и является ценным инструментом по защите больных от лишних доз хелатора, он не может заменить жесткий клинический мониторинг.

Концентрация железа в печени (определение с использованием биопсии, SQUID или МРИ) была недавно признана в качестве надежной альтернативы сывороточному ферритину (см. ниже). Во избежание напрасного расходования такого дорогостоящего препарата, как десфериоксамин, следует корректировать дозу до ближайшего целого объема флакона (500 мг или 2 г), чередуя объемы доз между самым высоким и низким значениями объема пробирок для достижения желаемой средней суточной дозы.

Когда начинать терапию десфериоксамином

При большой талассемии лечение десфериоксамином следует начинать тогда, когда в результате проведения трансфузий в организме отложилось достаточно железа для повреждения тканей организма. Формально это не было установлено, однако обычно начинают применять препарат после проведения первых 10-20 трансфузий или когда уровень ферритина превысит 1000 µг/л. Если хелаторную терапию начинают в возрасте до 3 лет, необходимо особенно внимательно отслеживать рост и развитие костей при применении пониженных доз десфериоксамина. При промежуточной талассемии уровень нагрузки железом сильно колеблется, и взаимосвязь между сывороточным ферритином и железом в организме может отличаться от той, которая наблюдается при большой талассемии. По возможности, рекомендуется определить уровень железа в печени до начала лечения, чтобы установить, не превышает ли уровень железа безопасных пределов (см. рисунок 4).

Использование витамина С

Витамин С увеличивает экскрецию железа в результате повышения доступности хелатированного железа, однако в чрезмерных дозах он может привести к токсичности железа. Не рекомендуется вводить более 2-3 мг/кг/день при проведении инфузий десфериоксамина, так как в этом случае высвобожденное железо является быстро хелатируемым. Если больной должен только начать прием десфериоксамина и было принято решение о назначении витамина С, прием витамина С должен начаться только по прошествии нескольких недель лечения.

Применение десферионсамина во время беременности. Более детально этот вопрос будет обсуждаться в главе 5 «Лечение фертильности и беременность при β-талассемии», однако, как правило, десферионсамин не рекомендуется при условии, что у матери отсутствует риск развития сердечного заболевания если не проводить интенсивную хелаторную терапию.

Практика подкожных инфузий

Так как регулярное применение десферионсамина крайне важно для благоприятного исхода лечения, необходимо делать все возможное, чтобы помочь каждому больному найти наиболее удобный для него способ введения препарата.

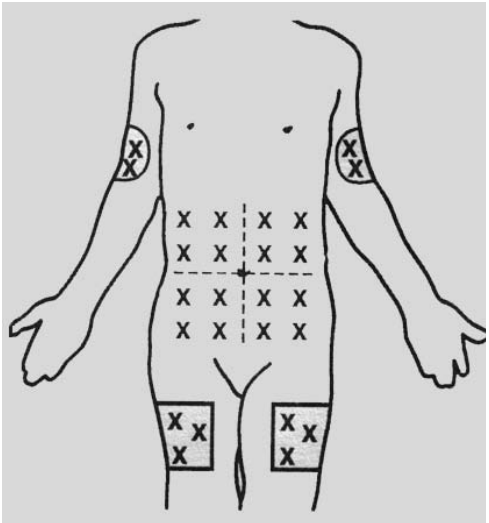


Рисунок 5. Чередование участков для инфузий

Концентрация инфузионного раствора

Производители десферионсамина рекомендуют, чтобы каждый флакон, содержащий 500 мг препарата, был разведен, по меньшей мере, с 5 мл воды, до 10%-ного раствора. Более высокая концентрация может повысить риск местных реакций на участке инфузии.

Место инфузии

Необходимо избегать введения иголок возле важных сосудов, нервов или органов. Брюшная полость является наиболее благоприятным участком для проведения инфузий. Однако из-за таких местных реакций, как эритема, набухание и уплотнение, следует часто чередовать участки, используемые для проведения инфузий (см. рисунок 5). Некоторые больные обнаруживают, что кожа дельтовидной области или боковой части бедер также подходят в качестве дополнительных или альтернативных участков для инфузий.

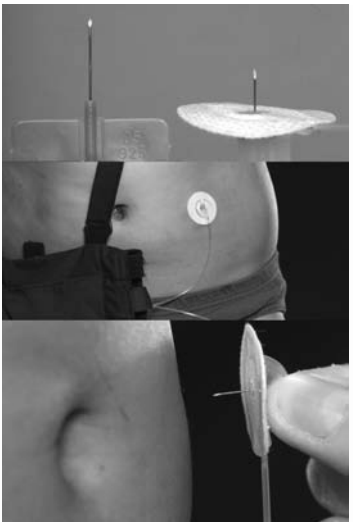


Рисунок 6. Введение иголок для проведения инфузий десферионсамина

Тип иголки

То, какие иголки являются наилучшими для проведения инфузий, зависит от каждого отдельного больного. Многие больные предпочитают крошечные иголки толщиной 25 или меньше, которые вводятся под углом в 45 градусов к поверхности кожи. Верхний кончик иголки должен свободно двигаться при колебаниях иглы. Некоторые больные предпочитают иголки, которые вводятся вертикально в кожу и фиксируются клейкой лентой для закрепления иглы (см. рисунок 6). Предпочтения пациентов в отношении типов игл очень разные, и врачи должны подобрать лучший тип иглы для каждого больного, чтобы максимизировать соблюдение режима лечения.

Тип инфузонных систем

На сегодняшний день доступно множество типов инфузионных систем (помп). Новые устройства, включая баллонные насосы, обладают меньшими размерами и массой и работают тише по сравнению со своими предшественниками. Для тех больных, которым затруднительно проводить разбавление, смешивание и набор десферриоксамина, могут быть использованы предварительно наполненные шприцы или баллоны. Некоторые насосы специально разработаны для ведения мониторинга соблюдения режима лечения.

Местные реакции

Устойчивые местные реакции могут быть уменьшены путем чередования участков проведения инъекций, снижения концентрации инфузионного раствора или, в более тяжелых случаях, добавления 5-10 мг гидрокортизона к инфузионной смеси.

Поддержание соблюдения режима лечения

Соблюдение режима лечения определяет прогноз лечения.

Однако лечение с применением десферриоксамина является сложным, трудоемким и может быть болезненным. Практические подходы для максимизации соблюдения режима лечения путем ослабления местных реакций и обеспечения наиболее удобной системы ведения препарата обсуждались выше. Особенно важным в данном случае является поддержка от семьи и команды медицинского персонала. Соблюдение режима лечения требует постоянных и надежных взаимоотношений между доктором, больным и его родителями, а регулярные беседы и поддержка являются ключевыми моментами для максимизации соблюдения режима лечения. Причины плохого соблюдения режима лечения очень разные. Иногда родители не могут заставить своих детей ежедневно нести «небесную кару» хелаторной терапии. В других случаях соблюдение режима может стать проблемой только тогда, когда дети достигают подросткового возраста. Бывает так, что ранее очень обязательный больной может перестать соблюдать все требования терапии при столкновении с другими тяжелыми или стрессовыми обстоятельствами в своей жизни (глава 15 «Психосоциальная поддержка»). В таком случае очень хорошим подходом для достижения благоприятного долгосрочного результата является оказание помощи пациенту в принятии на себя контроля лечения или самостоятельного управления им (см. книгу МФТ по соблюдению режима железохелаторной терапии с применением десферриоксамина).

Мониторинг соблюдения режима лечения

Не существует идеального пути для контроля соблюдения режима лечения. Одним из успешных подходов может быть предоставление больному календаря, в котором им записывается каждая проведенная инфузия десферриоксамина на протяжении лечения. Некоторые помпы позволяют фиксировать их применение. Другим подходом является ведение записей о пустых ампулах, возвращенных поставщику десферриоксамина.

Неотложная терапия с продолжительными инфузиями

В случаях с высокой степенью риска продолжительные инфузии десферриоксамина являются потенциально более благоприятными и полезными, чем периодические инфузии, так как они снижают опасность воздействия токсичного свободного железа (НСТЖ), которое возвращается к уровням, отмечаемым до лечения, в течение нескольких минут после прекращения внутривенных инфузий (Porter, 1996). Метод введения препарата не является критически важным при условии, что достигается воздействие максимально близкое к 24-часовой хелатотерапии. Интенсификация лечения путем проведения продолжительных, 24-часовых внутривенных введений десферриоксамина через имплантированную внутривенную систему подачи препарата (например, систему “port-a-cath”) (Davis, 2000)

или подкожно (Davis, 2004) приводила к нормализации сердечной функции и обратимых сердечных нарушений, улучшению миокардиальной T2* (Anderson, 2002) и долгосрочной выживаемости при условии соблюдения терапевтического режима. В случаях с невысокой степенью рисков такие возможности, как поощрение и стимулирование больного улучшать соблюдение режима лечения или повышение дозы препарата должны быть изучены до начала 24-часового лечения.

Факторы для проведения интенсивной терапии

Возможность и необходимость интенсификации терапии должна рассматриваться в следующих случаях:

- тяжелая перегрузка железом
  - стабильно очень высокие значения ферритина *
  - уровень железа в печени >15 мг/г сухой массы*
- серьезные сердечные заболевания:
  - тяжелые аритмии сердца
  - признаки падения фракции выброса левого желудочка
  - признаки очень высокой нагрузки железом сердца (T2*<6 мс)
- перед беременностью или трансплантацией костного мозга, когда может быть желательным быстрое устранение нагрузки железом.

* Если единственным нарушением является высокий уровень ферритина или КЖП, широко распространенной практикой является повышение дозировки (например, до 50-60 мг/кг), или продолжительности, или частоты подкожных инфузий.

При наличии заболевания сердца необходимо проведение 24-часовой интенсивной терапии и не рекомендуется простое наращивание 8-12-часовых дозировок.

Рекомендуемые дозы

Для проведения 24-часовой инфузии рекомендуемая доза препарата составляет не менее 50 мг/кг/день и не более 60 мг/кг/день (Davis, 2000, 2004). Некоторые клиницисты назначали более высокие дозы, однако ДФО не лицензирован для таких доз, и, в таком случае, повышается риск ретинопатии. Дополнительное введение витамина С рекомендуется только при острой сердечной недостаточности, которая обычно появляется через три месяца после продолжительного лечения (Anderson, 2004). С падением ферритина дозы могут быть снижены в соответствие с терапевтическими индексами (см. выше). При этом желательно не уменьшать продолжительность терапии.

Лечение с помощью постоянных имплантированных внутривенных катетеров

При проведении инфузий таким способом может произойти инфицирование и тромбоз катетера. Для предотвращения возможного инфицирования бактериями *Staphylococcus epidermidis и aureus,* которые сложно уничтожить и появление которых в организме часто приводит к необходимости удаления всей инфузионной системы, следует тщательно соблюдать асептические процедуры. Риск тромбоза и инфицирования более высок в центрах, которые не имеют длительного опыта использования катетеров. Рекомендуется применение профилактической антикоагуляции, так как тромбоз катетера довольно часто встречается при большой талассемии (Davis, 2000). Так как развитие тромбоза может происходить на кончике катетера, по возможности не располагайте его кончик в правом предсердии.

Внутривенное введение десферриоксамина при проведении гемотрансфузии

Это использовалось в качестве дополнения к традиционной терапии (например, 1 г на протяжении 4 часов в инфузионный катетер), однако, в данном случае, воздействие препарата на баланс железа очень ограничено.

Не следует использовать случайные болюсы вследствие того, что десфериоксамин собирается в мертвом участке инфузионного катетера. Совместное введение десфериоксамина и крови может привести к ошибкам в интерпретации таких побочных эффектов, как внезапный сильный жар, высыпания, анафилаксия и гипертензия во время гемотрансфузий. Десфериоксамин не следует добавлять непосредственно в саму единицу крови.

Деферипрон (Феррипрокс®, Келфер®, L1)

Деферипрон является перорально принимаемым хелатором железа, клинические исследования которого начались в 1980 г. Впервые лицензия для его применение при лечении талассемии была выдана в Индии, а затем в конце 1990-х годов к ней присоединились страны Европейского содружества и другие государства, за исключением Америки и Канады.

Фармакология

Для связывания одного атома железа необходимы три молекулы деферипрона, и эффективность связывания железа понижается при уменьшении концентрации железа или хелатора. Препарат быстро метаболизируется и инактивируется в печени путем глюкуронидации одного из его связывающих железо участков (Kotoghiorghes, 1998). В применяемых на сегодняшний день дозах около 6% препарата связывает железо до его выведения или метаболизирования (6% эффективности) (Aydinok, 2005). В отличие от десфериоксамина экскреция железа происходит практически исключительно с мочой.

Подтверждение эффективности деферипрона

Сейчас имеется достаточное количество публикаций относительно действия деферипрона. Большинство из них не связаны с проведением рандомизированных контролируемых исследований, что усложняет проведение сравнения этого препарата с десфериоксамином. Однако сейчас проводятся 10 небольших рандомизированных контролируемых исследований, в которые вовлечены в общей сложности около 400 пациентов.

Влияния на сывороточный ферритин

Имеются 4 проспективных рандомизированных исследований, в которых проводится сравнительное исследование влияния деферипрона на уровень сывороточного ферритина на начальном этапе и на протяжении последующего медицинского наблюдения (Maggio, 2002; Gomber, 2004; Pennel, 2005; Ha, 2006). Совокупный анализ показывает большее статистически значимое снижение уровня сывороточного ферритина за 6 месяцев при применении десфериоксамина (Gomber , 2004; Ha, 2006) при отсутствии разницы между результатами применения обоих препаратов в течение 12 месяцев (Maggio, 2002; Pennel, 2006). Результаты многочисленных нерандомизированнных групповых исследований свидетельствуют о снижении уровня сывороточного ферритина при применении 75 мг/кг/день препарата в трех дозах. Влияние на сывороточный ферритин такой дозы оказывается сильнее при более высоких значениях исходного уровня ферритина. В данных исследованиях значительное понижение уровня сывороточного ферритина наблюдается у больных с исходными показателями выше 2500 µг/л (Al-Refaie et al., 1992; Agarwal, 1992; Olivieri, 1995), но не ниже 2500 µг/л (Olivieri, 1995; Hoffbrand, 1998; Cohen, 2000).

Влияния на содержание железа в печени

На сегодняшний день доступны результаты четырех исследований, в которых проводилось сравнение влияния на концентрацию железа в печени (КЖП) лечения с применением деферипрона и десфериоксамина (Olivieri, 1997; Maggio, 2002; Pennel, 2005; Ha, 2006). При одном из исследований было выявлено повышение КЖП за 33 месяца на 5 мг/г сухой массы при применении деферипрона (n=18) и на 1 мг/г сухой массы при применении десфериоксамина (n=18) (Olivieri, 1997). При втором исследовании было выявлено, что средние показатели КЖП за 30 месяцев уменьшаются при применении как деферипрона (n=21), так и десфериоксамина (n=15) (Maggio, 2002). Третье исследование позволило обнаружить уменьшение КЖП за один год на 0,93 мг/г сухой массы при применении деферипрона (n=27) и на 1,54 мг/г сухой массы при применении десфериоксамином (n=30) (Pennel, 2005).

В ходе четвертого исследования было отмечено уменьшение КЖП за 6 месяцев с применением деферипрона (6,6 мг/г сухой массы, n=6) и десферioксамина (2,9 мг/г сухой массы, n= 7) (На, 2006). В нерандомизированном проспективном исследовании с применением деферипрона КЖП повысилась по сравнению с начальным уровнем на 28% за 2 года и на 68% за 3 года лечения (Fischer, 2003). В других исследованиях, в которых отдельные биопсии были проведены только через несколько лет лечения деферипроном, обнаруженный уровень КЖП был выше 15 мг/г сухой массы у разного количества пациентов : 11% (Del Veccio et al., 2000), 18% (Tondhury, 1998) и 58% (Hoffbrand et al., 1998).

Влияния на функцию сердца

В результате проспективного исследования, проведенного в течение 1 года, было выявлено, что среди больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка высокие дозы деферипрона (92 мг/кг) оказали благоприятное влияние на сердечную деятельность (Pennel, 2006). В другом рандомизированном исследовании, проведенном в течение одного года, не было обнаружено никаких изменений в ФВЛЖ или в других показателях функции левого желудочка при применении деферипрона в дозе 75 мг/кг/день или десферioксамина (Maggio, 2002). Проспективного исследования для определения влияния деферипроновой монотерапии на больных с нарушенной ФВЛЖ или симптоматическим сердечным заболеванием не проводилось.

Влияния на содержание железа в сердце

Влияние деферипроновой монотерапии на содержание железа в сердце было отображено в отчете по проведению двух проспективных исследований. При одном их них было выявлено значительное улучшение в T2* после одного года ежедневного введения деферипрона по 92 мг/кг. В группе больных, у которых применялся деферипрон с исходными значениями T2* в диапазоне между 8 и 20 мс отмечалось среднее увеличение на 13-16,5 мс, а в группе пациентов, где применялся десферioксамин - на 13,3–14,4 мс (Pennel, 2006). В другом рандомизированном исследовании при введении стандартных доз деферипрона и десферioксамина на протяжении одного года не было отмечено никаких изменений в содержании железа в сердце, которое оценивалось определением T2* (Maggio, 2002). При проведении недавних исследований с использованием новой многослойной техники мультиэхо T2* было выявлено улучшение значений T2* в группе больных, принимающих деферипрон, по сравнению с группой, леченных десферioксамином (Pepe, 2006).

Влияния на выживаемость и осложнения сердечного заболевания

В проведенных шести рандомизированных проспективных сравнительных исследованиях с применением десферioксамина не было зафиксировано ни одного смертельного случая, тогда как в седьмом исследовании в группе больных, принимающих деферипрон, была задокументирована смерть больного вследствие сердечных осложнений (На, 2006). В ретроспективном групповом анализе больных, которые лечились деферипроном или десферioксамином, не было отмечено ни одного смертельного случая (n=157) в группе деферипрона в отличие от пациентов, принимавших десферioксамин (Borgna-Pignatti, 2006), хотя автором были высказаны некоторые предостережения в отношении интерпретации данных результатов. В этом анализе автор отмечал, что сердечные явления у более, чем 150 пациентов при 750 пациенто-годах воздействия деферипроном отсутствовали.

Соблюдение режима лечения при применении деферипрона

Уровни соблюдения режима лечения при применении деферипрона и десферioксамина, установленные в процессе проведения сравнительного исследования, составили 95% и 72%, соответственно (Olivieri, 1990), тогда как уровни, установленные в другом исследовании, составили 94% и 93%, соответственно (Pennel, 2005).

Необходимо учитывать два важных момента: 1) существует тенденция получения более высоких результатов по соблюдению любого режима лечения в процессе проведения исследований по сравнению с повседневной практикой; 2) хотя ожидаются более высокие показатели соблюдения режима при пероральном лечении, это не может быть принятым, как само собой разумеющееся, при применении десферioксамина, когда необходимы осуществление контроля и поддержки больных.

Нежелательные эффекты деферипрона

Нейтропения, агранулоцитоз и тромбоцитопения

Наиболее серьезным и потенциально смертельным неблагоприятным побочным действием деферипрона является агранулоцитоз (абсолютное количество нейтрофилов (АКН*) < 500/мм^3). Это состояние может сопровождаться тромбоцитопенией, однако также были отмечены случаи изолированной тромбоцитопении. Агранулоцитоз может развиться в диапазоне от нескольких месяцев до девяти лет после начала лечения деферипроном. В проспективном исследовании, в процессе проведения которого проводились еженедельные подсчеты количества нейтрофилов и применение деферипрона приостанавливалось, когда АКН составляло < 1,500/мм^3, агранулоцитоз развился при 0,2/100 пациенто-лет воздействия, а легкие формы нейтропении (АКН 500-1500/мм^3) обнаруживались при приблизительно 2,8/100 пациенто-лет (Kohen, 2000, 2002). Недавно в Европе были задокументированы 46 случаев агранулоцитоза с 9 связанными с этим явлением смертями (Swedish Orphan, safety alert, 2006). Пять этих случаев произошли у больных, которым был предписан препарат по показаниям, не указанным в маркировке препарата, а у некоторых из них не проводился еженедельный мониторинг общего анализа крови. Сотрудниками шведского приюта впоследствии были выпущены следующие рекомендации для применения деферипрона:

АКН* необходимо отслеживать каждую неделю или чаще при наличии признаков инфекции; следует избегать сопутствующего лечения, которое может повлиять на количество лейкоцитов; при развитии нейтропении или агранулоцитоза прием препарата необходимо приостановить и не возобновлять, а при агранулоцитозе должно рассматриваться применение GM CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора); необходимо избегать применения данного препарата без одобренных медицинских показаний.

* АКН: абсолютное количество нейтрофилов

Желудочно-кишечные симптомы

Тошнота и изменение аппетита (его потеря или усиление) встречаются у 3-24% пациентов (Ceci, 2002; Kohen at al., 2000).

Влияния на печень

Отмечались колебания уровней ферментов печени. Приблизительно у четверти больных уровень аланинтрансферазы достигал двукратного превышения верхней границы нормы (Kohen, 2000). При проспективном рандомизированном исследовании не было выявлено каких-либо значительных изменений в уровне ферментов печени при применении деферипрона или десфериоксамина на завершающих этапах исследования (Pennel, 2006). Обзорный отчет о частоте возникновения фиброза через 3 и более лет после окончания лечения привел к спорным интерпретациям (Olivieri, 1998; Tondury, 2001; Hoffbrand, 1998; Wanlass, 2000). При релевантном проспективном рандомизированном исследовании, изучающем прогрессирование до фиброза при применении деферипрона на протяжении одного года, выявило отсутствие различий по сравнению с применением десфериоксамина на протяжении аналогичного периода и отсутствие различий в результатах печеночных проб, проводимых на начальном уровне и в конце исследования (Maggio, 2002)

Артропатия

Показатели частоты возникновения артропатий существенно колебаются при различных исследованиях в диапазоне от низкого уровня в 4,5% за один год (Kohen, 2000) до 15% через 4 года (Kohen, 2004) преимущественно в европейских группах больных и достигают 33-40% при исследовании пациентов в Индии (Agarval et al., 1992; Choudhry et al., 2004). До сих пор не ясно, отображают ли эти колебания генетические отличия, различия в окружающей среде или различия в перегрузке железом между популяциями в начале лечения.

Симптомы варьируются от легкой непрогрессирующей артропатии, как правило, в коленных суставах, излечивающейся нестероидными противовоспалительными препаратами, до (реже) тяжелой формы эрозийной артропатии, которая может прогрессировать даже при прекращении применения препарата. Также были описаны случаи поражения суставов кистей рук, локтевого и голеностопного сустава, а также аваскулярные некрозы бедра.

Лечение следует прекратить, если суставные симптомы сохраняются, несмотря на уменьшение дозы деферипрона, и не контролируются нестероидными противоспалительными препаратами.

Неврологические эффекты

Неврологические осложнения встречаются крайне редко и, как правило, возникают при непреднамеренной передозировке препарата. Редкие неврологические реакции включают в себя влияние на познавательные процессы, нистагм, нарушения походки и психомоторных навыков, атаксию и дистонию. Эти реакции ослабляются при прекращении приема препарата.

Влияние на зрение и слух

Существуют изолированные сообщения о потере зрения (центральная скотома). В процессе проведения одного исследования было задокументировано продолжительное аудиометрическое ухудшение после перехода с десфериоксамина на деферипрон (Chiodo, 1997). Соответственно, у больных, проходящих лечение деферипроном, рекомендуется отслеживать функционирование ЦНС, а также аудиометрическую и зрительную функцию.

Влияние на зрение и слух

Во время лечения деферипроном у некоторых больных, особенно у больных диабетом, наблюдался недостаток цинка.

В результате различных нежелательных реакций 20-30% больных не способны переносить длительное лечение деферипроном (Hoffbrand, 1998).

Частота побочных явлений по сравнению с применением десфериоксамина

Побочные явления были отмечены в четырех рандомизированных исследованиях по сравнению режимов лечения с применением деферипрона и десфериоксамина. Данные одного из исследований позволяют сравнить вероятность побочных явлений при применении деферипрона и десфериоксамина (Maggio, 2002) и указывают на статистически значимую двукратную разницу между результатами лечебного режима с деферипроном (34%) и десфериоксамином (15%) при отсутствии разницы между временной и постоянной отменой лечения.

Беременность

Деферипрон является тератогенным препаратом при его применении среди животных и не должен назначаться больным, которые предпринимают попытки зачатия ребенка. При отсутствии более обширных данных по этому вопросу потенциально фертильные сексуально активные женщины и мужчины, принимающие деферипрон, должны пользоваться контрацептивами. Деферипрон нельзя употреблять беременным женщинам.

Рекомендованные лечебные режимы применения деферипрона

В соответствие с официальными данными Европейского агентства лекарственных препаратов (EMEA*) деферипрон может применяться в качестве препарата второй линии для удаления железа у больных, которые не могут принимать десфериоксамин или ДФО-терапия которых не принесла желаемых результатов.

Стандартная дозировка и частота применения препарата

Дневная доза деферипрона составляет 75 мг/кг/день, вводимая в 3 приема. В ЕС этот препарат лицензирован для применения в

* EMEA European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

дозах до 100 мг/кг/день, однако данные по подтверждению безопасности такой дозы ограничены. Соответственно, рекомендуется стандартна доза в 75 мг/кг/день, вводимая тремя отдельными приемами.

Повышение дозы деферипрона

Дозы в 100 мг/кг/день были назначены при проведении, как минимум, одного проспективного исследования (Pennel, 2006) без повышения частоты побочных эффектов. Высокие дозы монотерапии с применением деферипрона не были до сих пор проспективно оценены в отношении безопасности и эффективности для больных с нарушенной сердечной функцией, и, соответственно, этой группе пациентов такая монотерапия не рекомендована.

Возраст начала терапии

Несмотря на наличие нескольких ретроспективных отчетов применения данного препарата среди детей, его безопасность и эффективность формально не оценена для детей в возрасте менее 10 лет.

Использование витамина С

Действие витамина С на экскрецию железа деферипроном не установлено и, соответственно, его прием не рекомендуется.

Мониторинг безопасности

Для раннего обнаружения падения уровня лейкоцитов и прекращения приема препарата до развития генерализированного сепсиса необходимо проводить еженедельный анализ крови на протяжении всего лечения. Последние отчеты о восьми случаев смерти от агранулоцитоза среди больных, получивших лечение в Европе (об этом было упомянуто выше), только подчеркивают важность тщательного проведения мониторинга анализа крови на протяжении всего лечения.

Комбинированное лечение с применением десфериоксамина и деферипрона

Клиницистами были использованы различные лечебные режимы с применением комбинаций деферипрона и десфериоксамина с целью формального исследования или на специально разработанной основе, как правило, если мототерапия с применением десфериоксамина или деферипрона не была эффективной для контроля перегрузки железа и его влияния на организм.

Фармакология

В целом, хелаторы могут назначаться одновременно или последовательно. Есть существенные различия в подходах, в соответствии с которыми назначается последовательное лечение. Некоторые исследователи использовали термин «альтернативная терапия» для описания применения двух препаратов в разные дни, оставляя термин «последовательная терапия» для тех случаев, когда десфериоксамин принимается вечером, а деферипрон в течение дня. На практике режимы могут включать компонент «последовательной» и «альтернативной» терапии, как, например, в случае приема десфериоксамина три раза в неделю (альтернативные вечера), а деферипрона - каждый день. Большинство режимов направлены на назначение деферипрона для приема в стандартных дозах в течение дня, комбинируя его с различной частотой и дозировкой десфериоксамина.

Фармакология комбинации хелаторов может быть фундаментально различной в зависимости от того, представлены ли препараты в одно и то же время в клетках или плазме. При приеме десфериоксамина вечером, а деферипрона каждый день (последовательно) может быть достигнуто 24-часовое воздействие хелаторов железа подобное тому, которое достигается при 24-часовых инфузиях или применении

деферасирокса раз в день (более детальная информацией по деферасироксу (эксиджад) изложена ниже). Это имеет теоретическое преимущество 24-часовой защиты от лабильного (окислительно-восстановительно активного) железа (Kabantchik, 2005). Если препараты принимаются в одно и то же время (одновременно), они могут взаимодействовать в процессе, который включает «перемещение» железа из клеток или плазмы, и, таким образом, удалять железо. Однако также имеется возможность хелатирования из металлоферментов, приводящая к повышенной токсичностью, связанной с применением препарата.

Одним словом, одновременное применение данных препаратов было формально протестировано в достаточно больших группах пациентов, что позволяет дать уверенные, обоснованные рекомендации в отношении их эффективности и безопасности.

Однако данные нескольких проспективных исследований указывают на то, что последовательное (или альтернативное) применение этих хелаторов может быть использовано для достижения контроля над перегрузкой организма железом и улучшения показателей содержания железа в сердце.

Подтверждение эффективности комбинированной терапии

Влияние последовательного применения препаратов на уровень сывороточного ферритина

В процессе проведения четырех рандомизированных исследований сравнивались уровни сывороточного ферритина у больных, находящихся на комбинированном лечении и у пациентов, проходящих другие терапевтические режимы. В одном исследовании (Mourad et al., 2003) было выявлено понижение уровня сывороточного ферритина после пятидневной мототерапии с применением десферриоксамина (n=11), подобно тому уровню, который был достигнут после 2 вечеров приема десферриоксамина плюс 7 дней приема деферипрона в дозе 75 мг/кг (n=14). Другое рандомизированное исследование, в которое были вовлечены 30 больных и применялись три разных лечебных режима (Comber et al., 2004), позволило выявить, что снижение уровня сывороточного ферритина было самым высоким через 5 вечеров приема десферриоксамина, хотя оно и незначительно отличалось от достигнутого в результате комбинированного лечебного режима с применением десферриоксамина на протяжении двух вечеров в неделю плюс прием деферипрона семь дней в неделю. Результаты третьего рандомизированного исследования, в которое были вовлечены 60 больных (Calanello, 2006), показали отсутствие разницы между уровнями снижения сывороточного ферритина у пациентов, рандомизированных в группу с комбинированным лечением (два дня десферриоксамина по 33 мг/кг + 7 дней деферипрона по 75 мг/кг) или в группу с приемом десферриоксамина 5 дней в неделю по 33 мг/кг.

В целом, эти исследования показывают, что уровень сывороточного ферритина может контролироваться относительно небольшими дозами десферриоксамина, принимаемого дважды в неделю, при его комбинировании с деферипроном в стандартных дозах (по 75 мг/кг/день). Последнее рандомизированное исследование с участием 65 больных (Tanner, 2007) показало, что уровень сывороточного ферритина больше снижается при комбинированном лечении (десферриоксамин пять дней в неделю плюс деферипрон семь дней в неделю) по сравнению со стандартной монотерапией десферриоксамином (40 мг/кг пять раз в неделю).

Влияние последовательного применения препаратов на содержание железа в печени

В результате рандомизированного исследования, проведенного с целью оценки влияния комбинированного режима лечения на содержание железа в печени по сравнению с десферриоксаминовой монотерапией (n=60), было выявлено, что исходная КЖП <7 мг/г сухой массы в среднем сохранялась в обеих группах (Galanello, 2006). В другом проспективном рандомизированном исследовании, где проводилось сравнение влияния десферриоксаминовой монотерапии (подкожно пять раз в неделю) с лечением деферипроном (ежедневно в дозе 75 мг/кг) или с применением деферипрона, который принимается в дозе 75 мг/кг ежедневно плюс содержания железа в печени

было достигнуто в группе десфериоксаминовой монотерапии, а наименьшее – в группе деферипроновой монотерапии; комбинированный лечебный режим показал промежуточный результат (Aydinok, 2005). Следующее рандомизированное исследование, проведенное с целью сравнения приема деферипрона плюс десфериоксамин пять раз в неделю с десфериоксаминовой монотерапией пять раз в неделю (n=65), выявило, что улучшение в T2* печени (замещающее определение КЖП) было выше в группе с комбинированным режимом терапии (Tanner, 2007).

Влияния последовательного применения препаратов на функцию сердца

В упомянутом выше рандомизированном контролируемом исследовании с участием 65 пациентов (Tanner, 2007) было выявлено улучшение исходной ФВЛЖ, которая была >56%, приблизительно на 2,5% в группе комбинированного режима лечения и на 0,5% в группе десфериоксаминовой монотерапии. Результаты двух наблюдательных исследований также указали на изменения функции сердца при проведении комбинированной терапии. У 79 больных, которые находились на различных режимах терапии десфериоксамином плюс деферипрон 75 мг/кг семь раз в неделю в разные промежутки времени, наблюдались улучшения ФВЛЖ, определенные электрокардиографией (Origa, 2005). Результаты наблюдательного исследования с участием 42 пациентов с последовательным применением лечения на протяжении 3-4 лет (деферипрон 75 мг/кг день плюс десфериоксамин от двух до шести дней в неделю), показали, что состояние укороченной фракции выброса ЛЖ было улучшено (Kattamis, 2006).

Влияния последовательного применения препаратов на содержание железа в сердце

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 65 больных с умеренной нагрузкой железом сердца (T2* 8-20 мс) сравнивались изменения миокардиальной T2* при комбинированном приеме деферипрона по 75 мг/кг семь дней в неделю плюс десфериоксамин пять дней в неделю с результатами, полученными при стандартной десфериоксаминовой терапии пять раз в неделю (Tanner, 2007). Отмечалось улучшение T2* в обеих группах, однако оно было значительно больше (6 мс) в группе больных с комбинированным режимом лечения по сравнению с группой десфериоксаминовой монотерапии (3 мс). В обзорном исследовании (Kattamis, 2006) T2 сердца улучшилось при применении комбинированного терапевтического режима

Безопасность комбинированного лечебного режима

Формальные данные по безопасности комбинированного лечебного режима ограничены. Мета-анализ частоты встречаемости агранулоцитоза при комбинированных режимах по сравнению с деферипроновой монотерапией позволил предположить возможность повышения риска в несколько раз, несмотря на то, что количество больных, квалифицированных для проведения оценки было мало (Maklin, IND submission to FDA, 2004). Повышенная частота обнаруживается преимущественно при использовании тех режимов, при которых препараты принимаются одновременно. В недавно проведенном проспективном исследовании были обнаружены один случай агранулоцитоза и два случая нейтропении в течение одного года в группе комбинированной терапии, включающей 32 пациента (Tanner, 2006) при отсутствии повышения артропатии в той же группе пациентов.

Выводы и возможные лечебные режимы

Вышеупомянутые исследования позволяют предположить, что некоторые режимы комбинированной терапии могут контролировать перегрузку железом печени и сердца при отсутствии подобных ожидаемых эффектов от применения монотерапии. В целом, если пациент не чувствует себя хорошо при применении монотерапии, комбинированная терапия предлагается как дополнительный подход. Однако

в большинстве вышеупомянутых исследований применялись относительно низкие и средние дозы десферioксамина. Рекомендуется, чтобы сначала пациенты, относящиеся к высокой группе риска, принимали не менее 50 мг/кг в день десферioксамина на протяжении наиболее целесообразного периода времени. Для пациентов с высокими уровнями железа в сердце или с сердечной дисфункцией следует рассмотреть необходимость назначения 24-часового лечения десферioксамином. Если это не является целесообразным, благоприятным вариантом лечебного режима могут быть некоторые формы комбинированной терапии.

Деферасирокс (Эксиджад)

Деферасирокс был разработан компанией «Новартис», как препарат для ежедневного одноразового перорального применения в качестве монотерапии для лечения трансфузионной перегрузки железом. Препарат был лицензирован в качестве монотерапии первой линии для лечения большой талассемии в более чем 70 странах мира, включая США (2005) и ЕС (2006). Средняя продолжительность медицинского наблюдения после проведения широкомасштабных проспективных исследований на момент написания книги составляет три года.

Фармакология

Это – хелатор для перорального применения с двумя молекулами, каждая из котроых связывает атом железа. Таблетка растворяется в воде (или яблочном соке) с использованием неметаллической мешалки и принимается, в виде напитка раз в день, желательно до еды. Исследования метаболического баланса железа показывают, что железо выводится преимущественно фекалиями, менее 0,1% преимущественно путем глюкоронидации в препарате удаляется с мочой (Nisbet-Brown, 2003). Метаболизм происходит в печени. Вследствие длительного периода полураспада в плазме (9-11 часов) применение препарата 1 раз в день обеспечивает 24-часовое хелатирование из лабильного плазменного железа (Nisbet-Brown , 2003; Galanello, 2003; Dar, 2005). Эффективность хелатирования составляет 28% при широком диапазоне доз и уровней нагрузки железа.

Признаки эффективности деферасирокса

Деферасирокс прошел доклиническую и клиническую оценку, в которых принимали участие более 1000 больных. Были проведены широкомасштабные проспективные рандомизированные исследования, по оценке безопасности, эффективности и ответа на разные дозы препарата. В то же время, признаки эффективности препарата ограничиваются уровнями сывороточного ферритина и железа в печени.

Влияние различных доз препарата на уровень сывороточного ферритина

В нескольких исследованиях была обнаружена зависимость влияния препарата на уровень сывороточного ферритина от дозы (Cappellini, 2006; Piga 2006). Проспективное рандомизированное исследование по сравнению действия деферасирокса на 296 пациентов с большой талассемией с действием десферioксамина на 290 пациентов показало, что доза в 20 мг/кг деферасирокса в день стабилизировала уровень сывороточного ферритина практически до 2000 μg/л. При дозе 30 мг/кг сывороточный ферритин снижался в среднем на 1249 μг/л в течение года (Cappellini, 2006). Долгосрочный анализ тенденций уровня ферритина показывает, что доля больных с показателями ферритина <1 000 μг/л и менее 2500 μг/л прогрессивно снижается с течением времени (Porter, 2006).

Влияние различных доз препарата на содержание железа в печени и на баланс железа в организме

В том же проспективном исследовании баланс железа был достигнут при дозе в 20 мг/кг/день с постоянной средней КЖП в течение года (Cappellini, 2006).

Отрицательный баланс железа был достигнут при дозировке препарата в 30 мг/кг/день, тогда как средняя КЖП снизилась на 8,9 мг/г сухой массы (эквивалентно снижению железа в организме на 94 мг/кг массы тела) в течение года. Дозы в 10 мг/кг/день скорее всего приведут к положительному балансу железа у большинства пациентов. Это усредненные тенденции, и более тщательный анализ показывает, что частота переливаний крови влияет на ответ на лечение эксиджадом (Cohen, 2005). Соответственно, для больных с высокими или низкими категориями трансфузии (см. таблицу 7), средняя доза, необходимая для достижения баланса железа соответственно корректируется вверх или вниз от 20 мг/кг/день (Cohen, 2005).

Более умеренное снижение КЖП обнаруживается у детей до шести лет, несмотря на прием средних доз в 21,9 мг/кг в данной подгруппе. Однако эти пациенты имеют наивысший средний уровень усваивания трансфузионного железа.

Влияния на содержание железа в сердце и сердечную функцию

Действия деферасирокса на сердечную функцию и на содержание железа в сердце формально не изучались в процессе регистрации препарата, и только сейчас проводятся формальные проспективные исследования в отношении сердечной функции и содержания железа в сердце. Ретроспективный анализ действий на миокардиальную T2* через 1 год или 2 года лечения позволяет предположить, что эти показатели могут быть улучшены у большой части больных с аномальными значениями T2* до лечения (Porter, 2005). У больных с нормальной ФВЛЖ не обнаруживаются изменения в данных показателях в течение года (Porter, 2005).

Нежелательные эффекты деферасирокса

Желудочно-кишечные эффекты

Желудочно-кишечные нарушения – как правило, легкие и непродолжительные – происходят у 15% больных и включают боль в животе, тошноту и рвоту, диарею и запор, продолжающиеся в среднем менее 8 дней. Эти симптомы редко требуют корректировки

Трансфузионный режим	% пациентов, прошедших переливание	Изменения КЖП * при дозировке 20 мг/кг	Изменения КЖП * при дозировке 30 мг/кг
Низкий (<0,3 мг/кг/день)	24%	-4	-9,5
Средний (0,3-0,5 мг/кг/день)	59%	-2	-9,0
Высокий (>0,5 мг/кг/день)	17%	+1,8	-4,0

* в мг/г сухой массы

Таблица 7. Связь трансфузионного режима с КЖП.

дозы и приостановки лечения.

Кожные высыпания

Они отмечаются у 11% пациентов и являются, как правило, зудящими, макулопапулезными и генерализированными, однако время от времени их распространение по телу ограничено ладонями и подошвами ног. Высыпания, в основном, развиваются в первые две недели после начала лечения. Лишь у малой части больных требуется окончательная приостановка лечения, и легкие высыпания часто проходят без изменений дозировки препарата.

Повышение сывороточного креатинина

Повышение сывороточного креатинина ≥30%, по меньшей мере, в результате проведения двух последовательных анализов наблюдалось у 38% пациентов, которые принимали деферасирокс, чаще при дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг (Cappellini, 2005). Такие повышения иногда были короткими и в целом находились в пределах нормы, никогда не превышая верхнюю границу нормы в два раза, и чаще встречались у больных с более значительным понижением КЖП и сывороточного ферритина. В рандомизированном исследовании было запланировано уменьшение дозы на 33-50%, если наблюдалось, как минимум, два последовательных повышения сывороточного креатинина на >33% относительно исходных показателей. Так как в некоторых случаях происходила спонтанная нормализация содержания креатинина, на снижение дозы пришлось пойти только у 13% больных. Приблизительно в 25% случаев креатинин затем возвращался в норму, тогда как в остальных – он сохранялся или колебался между показателями начального уровня и максимальным повышением, обнаруженным до снижения дозы. В процессе последующего медицинского наблюдения, медианное время которого на момент написания книги составляло 3 года, не были задокументированы подтверждения прогрессирующей почечной недостаточности, при которой применяются указанные выше дозы и модификации. На сегодняшний день продолжается работа по дальнейшему изучению механизма повышения уровня креатинина.

Влияния на печень

В целом наблюдалось понижение уровня аланинтрансферазы, сопровождающееся улучшением показателей КЖП (Daugnier, 2005). У двух из 296 пациентов уровни аланинтрансферазы превышали верхнюю границу нормы практически в два раза во время приема деферасирокса на протяжении одного года. Эти изменения автор связал с приемом препарата.

Другие эффекты

Прием деферасирокса не сопровождался ни агранулоцитозом, ни артропатией, ни задержкой роста. При сравнении 296 пациентов, которые принимали деферасирокс в процессе проведения годичного проспективного рандомизированного исследования, с 290 пациентами, которые принимали десфериоксамин, в качестве побочных явлений были описаны потеря слуха, нейросенсорная потеря слуха или гипоакузия у 8 пациентов, принимавших деферасирокс, и у 7 пациентов, принимавших десфериоксамин. Катаракты или помутнения хрусталика были описаны в качестве побочных явлений у 2 пациентов, принимавших деферасирокс, и у пяти – принимавших десфериоксамин (Cappellini, 2006).

Удобство применения и влияние на качество жизни

Исследования по сравнению удовлетворенности и удобства применения ДФС и ДФО при лечении большой талассемии показывают значительное и устойчивое предпочтение в отношении ДФС (Cappellini et al., 2006). Общий уровень отказов среди пациентов, принимавших деферасирокс, составлял 6% за один год по сравнению с 4% отказов при лечении десфериоксамином (Cappellini, 2006). Это сравнивается с индексом, выбывших из исследования, в 15% за один год лечения деферипроном (Cohen, 2000). На основе описания больных талассемией о своих предпочтениях в отношении применения ДФС и ДФО, опубликованных данных по соблюдению режима лечения ДФО и вероятности осложнений от перегрузки железом в связи с соблюдением лечебного режима при приеме ДФО, было установлено, что экономическая эффективность на один сохраненный год жизни с учетом ее качества составила 4,1 для 1 пациента, принимавшего ДФО, и 8,1 для 1 пациента, принимавшего деферасирокс.

* ALT: Alanine L-Aminotransferase

Рекомендованные лечебные режимы при применении деферасирокса

Рекомендованная дозировка

Препарат принимается перорально в виде раствора в воде один раз в день, предпочтительно до еды. Начальная доза в 20 мг/кг рекомендована для больных большой талассемией, которые уже получили 10-20 переливаний крови и которым на текущий момент делаются стандартные переливания на уровне 0,3-0,5 мг железа/кг/день. Для больных с более высокий уровнем введения железа при переливаниях (>0,5 мг/кг/день) или для пациентов с предшествующими высокими уровнями нагрузки железом, когда понижение нагрузки железом крайне желательно, рекомендуется доза в 30 мг/кг/день. Для больных с низкими уровнями нагрузки железом (<0,3 мг/кг/день) доза в 10-15 мг/кг может быть достаточной для контроля нагрузки железом.

Возраст начала терапии препаратом

Были проведены проспективные рандомизированные исследования приема деферасирокса среди детей в возрасте двух лет (Cappelini, 2006; Galanello, 2006).

Падение КЖП наблюдалось у больных всех проанализированных возрастных групп при отсутствии побочных эффектов, связанных с возрастом пациентов: в частности, не наблюдались влияния на рост, половое созревание или кости (Piga, 2005).

Препарат также оказался приятным на вкус для пациентов этого возраста. На основе имеющихся данных критерии для начала лечения (уровень ферритина, возраст, количество переливаний) не отличаются от критериев для больных, которые принимают десфериоксамин.

Другие показания и противопоказания

Деферасирокс противопоказан больным с почечной недостаточностью или серьезными почечными нарушениями. Клинический опыт в отношении пациентов с признаками значительного сердечного нарушения (например, ФВЛЖ ниже эталонного диапазона) довольно ограниченный, и в настоящее время такое лечение не может быть рекомендовано пациентам с сердечным нарушением и плохой функцией ЛЖ. Комбинированное применение деферасирокса с другими хелаторами железа также не было формально оценено, соответственно, оно на сегодняшний день не может быть рекомендовано. Препарат не следует принимать беременным женщинам.

Опыт применения препарата больными с предшествующими почечными заболеваниями (начальный уровень креатинина выходит за пределы эталонного диапазона) не является на сегодняшний день достаточным для рекомендаций в отношении его применения. Так как медиана продолжительности следующего после проведения широкомасштабных исследований медицинского наблюдения составляет 3 года, до сих пор рекомендуется проведение тщательного мониторинга возможных долгосрочных эффектов.

Краткое изложение перегрузки железом и его лечения:

- В 1 мл чистых эритроцитов содержится 1,08 мг железа (гематокрит = 100%);
- Уровень нагрузки железом: объем эритроцитов х 1,08 (ежегодные трансфузионные потребности х гематокрит донора = объем эритроцитов). В среднем 200 мг железа на единицу крови;
- Рекомендованная трансфузия 100-200 мл/кг/год эквивалентна 116-232 мг железа/кг/год или 0,32-0,64 мг/кг/день;
- Сывороточный ферритин тесно связан с содержанием железа в организме. При высоких показателях сывороточного ферритина необходимо рассмотреть:
  - перегрузку железом;
  - воспалительный процесс;
  - гепатит, и/или
  - поражение печени.

  При низком уровне сывороточного ферритина следует рассмотреть следующие возможности:
  - низкое содержание железа в организме;
  - недостаток витамина С.

  При промежуточной талассемии ферритин занижает уровень перегрузки железом. О низком риске свидетельствует уровень ферритина ниже 2500 мг/л, предпочтительно ниже 1000 мг/л;
- Диапазоны КЖП, отражающие уровни риска:
  Очень низкий риск - <1,8 мг/г сухой массы
  Низкий – умеренный риск - 1,8 – 7 мг/г сухой массы
  Умеренно высокий – высокий риск - 7-5 мг/г сухой массы
  Очень высокий риск - >15 мг/г сухой массы
  Общие запасы железа в организме - 10,6 х КЖП (мг/г сухой массы).
  КЖП измеряется:
  А) биопсией печени – назначается, если уровень ферритина отклоняется от ожидаемых тенденций, при наличии сопутствующего гепатита и при неуверенном ответе на хелатирование;
  Б) SQUID– не доступен;
  В) МРИ – R2.
- Сердечное железо отображается тестами сердечной функции и определяется МРИ T2*;
- Железо в моче – используется для мониторинга влияний доз препаратов десферриоксамина или деферипрона.
  Колебания в суточной экскреции, и
- НСТЖ и КЖП еще не используются в повседневной практике.

Десфериоксамин:

- Начинать лечение после проведения первых 10-20 переливаний крови или при уровне ферритина выше 1000 µг/л;
- До достижения возраста 3 лет рекомендуется отслеживать рост и развитие костей.
- Терапевтический индекс = средняя дневная доза (мг/кг) (Средняя дневная доза = фактическая доза каждой инфузии х количество доз/7 дней/ферритин (мг/л). Постоянно поддерживать индекс <0,025.
- Стандартное лечение: а) медленная подкожная инфузия на протяжении 8-12 часов, б) 10% раствор десфериоксамина (5 мл воды на каждую ампулу в 500 мг), и в) инфузионный насос (доступны несколько видов).
- Стандартная доза: а) дети 20-40 мг/кг (не превышать 40 мг/кг до приостановки роста), и б) взрослые 50-60 мг/кг. Вводить 8-12 часов минимум 6 вечеров в неделю.
- Альтернативное введение препарата: подкожный болюс – 2 подкожных болюса/день с общей дневной дозой в 45 мг/кг;
- Витамин С - доза, ограниченная до 2-3 мг/кг/день, принимается перорально во время проведения инфузии;
- Беременность – десфериоксамин может применяться при беременности. Следует прекратить прием препарата в течение первого триместра, и можно выборочно применять в течение второго и третьего триместра;
- Интенсивное хелатирование десфериоксамином – продолжительные 24-часовые инфузии внутривенно или подкожно.
  Показания:
  А) устойчивые высокие уровни сывороточного ферритина;
  Б) КЖП >15 мг/г сухой массы;
  В) серьезное сердечное заболевание;
  Г) до беременности или перед трансплантацией костного мозга.
  Доза: 50 мг/кг/день (до 60 мг/кг/день)
- Имплантированные катетеры: опасность инфицирования и тромбоза.

Деферипрон:

- Стандартная доза: 75 мг/кг/день в 3 отдельных дозах (до 100 мг/кг/день, однако в отношении этой дозы информации на сегодняшний день недостаточно);
- Детям старше 10 лет;
- Не рекомендуется сопутствующий прием витамина С;
- Еженедельный анализ крови (чаще - при признаках инфицирования);
- Беременность – приостановить лечение. Рекомендуется, чтобы сексуально активные пациенты пользовались противозачаточными средствами.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ. Среди пациентов, для которых монотерапия десфериоксамином или деферипроном не контролирует уровень железа в организме или миокардиальное железо, в качестве альтернативы предлагают комбинированные режимы лечения, которые смогут снизить уровень железа в печени и в сердце. На сегодняшний день не могут быть сделаны какие-либо рекомендации в отношении того, какая комбинация является более эффективной.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. Агранулоцитоз может чаще встречаться при комбинированной терапии, особенно при одновременном приеме препаратов.

Деферасирокс:

- Рекомендованная доза:
  - Начальная доза составляет 20 мг/ кг/день. После проведения 10-20 трансфузий (введение железа 0,3-0,5 мг/кг/день);
  - При предшествующей перегрузке железом (или введении железа >0,5 мг/кг/день), рекомендуется доза в 30 мг/кг/день. Для пациентов с низким уровнем нагрузки железом (<0,3 мг/кг/день), доза 10-15 мг/кг/день может быть достаточной для контроля нагрузки железом.
- Введение препарата. Таблетку растворить в воде (или яблочном соке), с использованием неметаллической мешалки. Принимать один раз в день до еды.
- Продолжительный мониторинг.
- Применение для детей старше 2 лет (FDA) и старше 6 лет (EMEA).
- Противопоказан при почечной недостаточности или серьезных почечных нарушениях.
- Не должен применяться при беременности

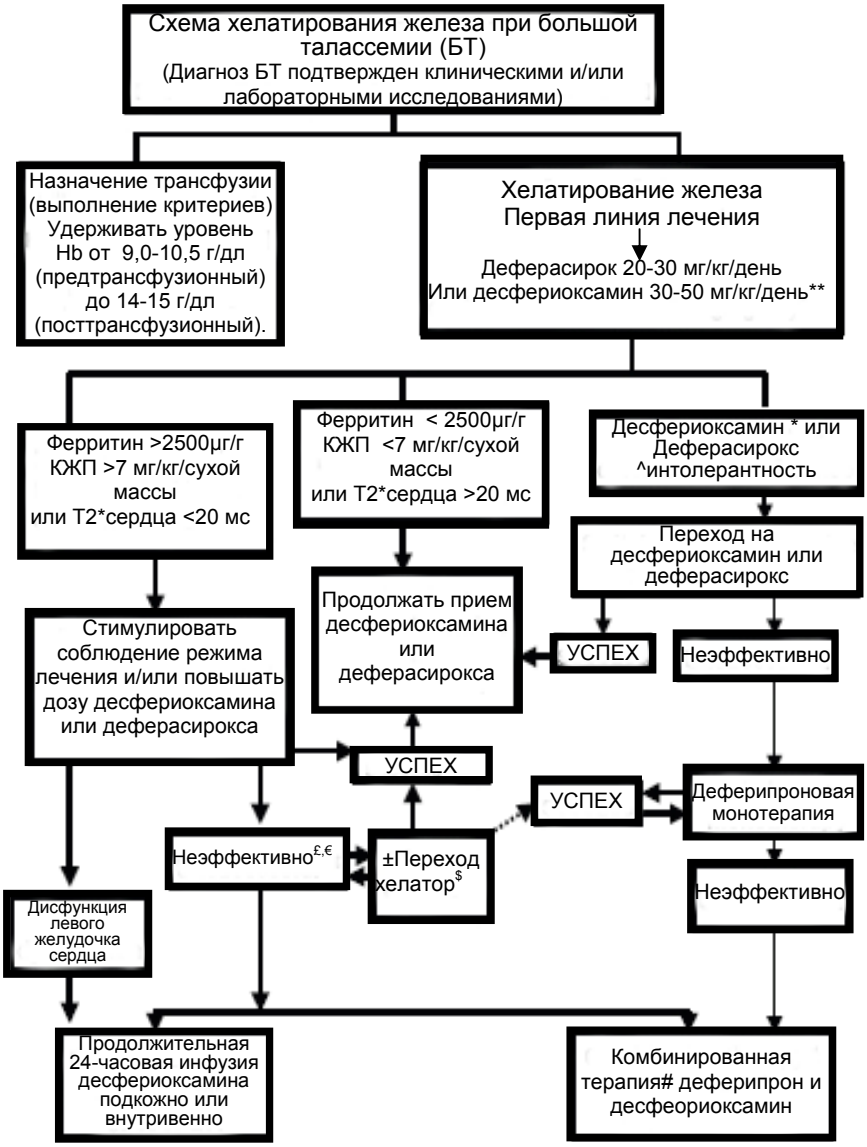


Схема хелатирования железа при большой талассемии (БТ)
(Диагноз БТ подтвержден клиническими и/или лабораторными исследованиями)
Назначение трансфузии (выполнение критериев) Удерживать уровень Hb от 9,0-10,5 г/дл (предтрансфузионный) до 14-15 г/дл (посттрансфузионный).
Хелатирование железа Первая линия лечения
Деферасирок 20-30 мг/кг/день
Или десфериоксамин 30-50 мг/кг/день**
Ферритин >2500μг/г КЖП >7 мг/кг/сухой массы или Т2*сердца <20 мс
Ферритин < 2500μг/г КЖП <7 мг/кг/сухой массы или Т2*сердца >20 мс
Десфериоксамин * или Деферасирокс ^интолерантность
Переход на десфериоксамин или деферасирокс
Продолжать прием десфериоксамина или деферасирокса
УСПЕХ
Неэффективно
Стимулировать соблюдение режима лечения и/или повышать дозу десфериоксамина или деферасирокса
УСПЕХ
УСПЕХ
Деферипроновая монотерапия
Неэффективно£,€
±Переход хелатор$
Неэффективно
Дисфункция левого желудочка сердца
Продолжительная 24-часовая инфузия десфериоксамина подкожно или внутривенно
Комбинированная терапия# деферипрон и десфеориоксамин

КЛЮЧИ:

** Поддерживать ≤40 мг/кг/день до приостановки роста

* Учесть нечувствительность к десфериоксамину (см. текст)

^ Учесть модификацию доз деферасирокса (см. текст)

£ Обратить внимание: успешное снижение уровня ферритина выше 1000 – 2000 µг/л/год являются нереалистичными, если только избыток значения не составляет 4000 µг /л

€ Обратить внимание: успешная нормализация сердечной T2* (до >20 мс) может занимать несколько лет, особенно, когда значения <10 мс

$ если монотерапия постоянно неэффективная, рассмотреть возможность перехода на другую монотерапию или

Рассмотреть возможность перехода на комбинированную терапию или 24-вые введения десфериоксамина (с или без деферипрона), если ситуация серьезная

Существует много вариантов комбинированной терапии: некоторые могут быть более подходящими по сравнению с другими (см. текст)

Эндокринные осложнения при большой талассемии

4

Эндокринные нарушения являются широко распространенными осложнениями талассемии. Несмотря на раннее назначение соответствующей хелаторной терапии, могут сохраняться такие проблемы, как задержка полового развития и нарушение функции деторождения. Определение частоты возникновения эндокринных осложнений является сложной задачей из-за разницы в возрасте начала хелатотерапии, и продолжительного улучшения в показателях выживаемости больных, которые успешно проходят хелатотерапию. В таблице 1 представлены показатели роста и эндокринные осложнения у 3817 больных талассемией из 29 стран (De Sanctis, 2004).

Рост

Задержка роста широко распространена при большой талассемии. Диаграмма роста относительно нормальная до 9–10 летнего возраста, когда скорость роста начинает замедляться. Основными факторами, оказывающими влияние на угнетение роста больных талассемией, являются хроническая анемия, трансфузионная перегрузка железом, гиперспленизм и токсичность хелаторов (De Sanctis, 1991). К другим способствующим факторам относятся гипотиреоз, гипогонадизм, недостаток гормонов роста, недостаток цинка, хроническое заболевание печени, плохое питание и психосоциальный стресс.

Диагноз и исследования

Постановка диагноза требует тщательной клинической оценки:

- **Низкие показатели роста**: угнетение роста, выраженное в см/год, ниже 1 стандартного отклонения для возраста и пола (на основе диаграмм угнетения роста)
- **Короткая длина туловища**: рост ниже третьего процентиля для пола и возраста (на основе национальной диаграммы роста) (см. приложение А)
- **Признаки нехватки других гормонов гипофиза** (например, гонадотрофинов)
- **Другие возможные причины задержки роста**

		Number of patients	%
Короткая длина туловища	мужчины	664	31,1
	женщины	513	30,5
Первичный гипотиреоз	мужчины	60	2,8
	женщины	64	3,8
Инсулинозависимый сахарный диабет	мужчины	75	3,5
	женщины	46	2,7
Нарушение толерантности к глюкозе	мужчины	109	5,1
	женщины	136	8
Гипопаратиреоз	мужчины	40	6,5
	женщины	125	7,4
Гипогонадизм	мужчины	353	43,3
	женщины	243	37,7
Недостаток гормонов роста	мужчины	53	7,1
Дефицит/недостаток	женщины	148	8,8
На основе выборки из 3817 больных талассемией из 29 стран			

Таблица 1. Осложнения, связанные с ростом и эндокринной системой, при талассемии

Обследование ребенка с талассемией, у которого отмечается задержка роста, как правило, проводится так же, как и обследованию ребенка без талассемии.

Оценка короткой длины туловища или задержки роста.

Первыми шагами в обследовании короткой длины туловища или задержки роста является регулярные (интервалом в 6 месяцев) и точные измерения роста в положении сидя и стоя, полового развития (Tanner, 1962) и костного возраста, включающее обследование метафиза. При интерпретации абсолютного роста, следует учитывать рост родителей.

Полезными могут быть такие дополнительные эндокринные исследования, как функциональные тесты щитовидной железы (FT4, TSH), определение содержания половых гормонов и гормонов роста (GF), цинка, кальция, щелочной фосфотазы, проведение анализа мочи и исследование толерантности к глюкозе. Возможно, полезными тестами также окажутся определение уровня инсулиноподобного фактора роста – I (IGF 1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3). У большинства пациентов с талассемией секреция GF находится в пределах нормы. Однако исследование антител трансглутаминазы также крайне важно для исключения вероятности глютеновой болезни.

Важно учитывать, что токсичность десфериоксамина является важной причиной задержки роста (см. главу о нагрузке железом и железохелатированию).

Лечение

Анемия, недостаток фолиевой кислоты и гиперспленизм является традиционными причинами плохого роста больных талассемией, которые получают нерегулярные переливания крови, а также тех пациентов, которые регулярно принимают десфериоксамин. Больных в перипубертатном возрасте следует тщательно обследовать на гипогонадизм до начала лечения гормонами роста, которое может привести к пониженной чувствительности к инсулину и к нарушению толерантности к глюкозе (De Sanctis, 1999).

Больным с подтвержденной недостаточностью цинка следует принимать перорально добавки сульфата цинка.

Задержка полового созревания и гипогонадизм

Задержка полового развития и гипогонадизм являются наиболее очевидными клиническими последствиями перегрузки железом.

Задержка полового развития констатируется в случае полного отсутствия полового развития у девочек к 13 годам и у мальчиков к 14 годам. Гипогонадизм диагностируется у мальчиков при отсутствии увеличения тестикулярного объема (менее 4 мл), а у девочек – при отсутствии развития грудных желез к 16 годам (De Sanctis, 1995).

Задержка полового развития является относительно широко распространенным осложнением при умеренной и тяжелой перегрузке железом у больных талассемией и характеризуется недостаточным половым развитием на протяжении года или более. В таких случаях тестикулярный размер остается на уровне 6-8 мл, а размер грудных желез – B3 (см. таблицу 2). В таких случаях темпы ежегодного роста или значительно снижаются или рост полностью отсутствует (De Sanctis, 1995).

Развитие мужских половых органов	Развитие груди	Оволосение
P1: Препубертатный период	B1: Препубертатный период	PH1: Препубертатный период
P2: Ранний пубертатный период (увеличение мошонки и яичек, 4-5 мл, незначительное увеличение пениса или отсутствие увеличения)	B2: Ранний пубертатный период (фаза оформление груди)	PH2: Ранний пубертатный период (рост редких волос)
P3: Средний пубертатный период (увеличение пениса и дальнейший рост яичек, 8-12 мл, и мошонки)	B3: Средний пубертатный период (увеличение грудных желез и ареолярных областей)	PH3:Средний пубертатный период (волосы растут на лобке)
P4: Поздний пубертатный период (увеличение пениса в длине и ширине, повышенная пигментация кожи мошонки и увеличение яичек, 15-25 мл)	B4: Поздний пубертатный период (ареола и сосок выделяются из общего контура груди)	PH4: Поздний пубертатный период (рост волос соответствуют взрослому росту, однако менее экстенсивный)
P5: Взрослый человек	B5: Взрослый человек (полностью развитая грудь, ареола больше не выделяется из общего контура груди)	PH5: Взрослый человек

Таблица 2. Оценка полового развития по Таннеру

У большинства женщин с большой талассемией отмечается первичная аменорея со вторичной аменореей, развивающейся с течением времени, особенно это относится к больным, получающим недостаточную хелаторную терапию. Овариальная функция в таких случаях, как правило, нормальная, однако гонадотропиновый ответ на гонадотропин-высвобождающий – гормон (Gn-RH) низкий по сравнению с больными с нормальным менструальным циклом.

Обследования

- Плановый биохимический анализ
- Костный возраст (рентген кистей и рук)
- Функция щитовидной железы (TSH и FT4)
- Функция системы гипоталамус – гипофиз – половые железы: гонадотропин-высвобождающий – гормон (Gn-RH), стимулирующий тест на лютеинизирующий гормон (LH, ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (FSH, ФСГ)
- Половые стероидные гормоны (сывороточный тестостерон, сывороточный 17-β эстрадиол)
- Ультразвуковая эхография органов малого таза для оценки овариального и маточного размера
- Антитела трансглутаминазы
- В отдельных случаях - стимулирующий тест гормона роста (GH, ГР)
- В отдельных случаях – уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBF-3), содержание цинка в плазме.

Лечение

Лечение задержки или приостановки полового развития и

гипогонатрофического гипогонадизма зависит от таких факторов, как возраст, степень тяжести перегрузки железом, поражение системы половые железы – гипофиз – гипоталамус, хроническое заболевания печени и наличие физиологических проблем, приводящих к гипогонадизму. В данном случае особенно важным является сотрудничество между эндокринологами и другими врачами.

Для девочек лечение может начинаться с орального приема этинилового эстрадиола (2,5-5 μг в день) на протяжении шести месяцев с последующей гормональной переоценкой. Если произвольное половое развитие не происходит в течение 6 месяцев после окончания лечения, возобновляется прием орального эстрогена в постепенно повышающихся дозах (этиниловый эстрадиол в дозе 5-10 μг в день) на следующие 12 месяцев. При отсутствии маточного кровотечения рекомендуемым лечением является замещение низких доз эстроген–прогестероновых гормонов.

При задержке полового развития у мальчиков на протяжении 6 месяцев ежемесячно принимаются низкие внутримышечные дозы тестостероновых эфиров замедленного всасывания (25 мг) с последующей гормональной переоценкой. Для пациентов с гипогонадотрофическим гипогонадизмом лечение дозами 50 мг/месяц может быть продлено до тех пор, пока темпы роста не замедлятся. Полностью вирилизирующая доза составляет 75-100 мг тестостероновых эфиров замедленного всасывания каждые 10 дней внутримышечно. Такого же эффекта можно добиться с использованием местного тестостеронового геля.

При остановке полового развития лечение содержит тестостероновые эфиры или местный тестостероновый гель, принимаемый, как для лечения задержки полового развития, так и гипогонадотрофического гипогонадизма. Важно, что лечение нарушений полового развития проводится на индивидуальной основе, учитывая комплексность случаев и многие сопровождающие осложнения.

Гипотиреоз

Это заболевание может развиться у больных с тяжелой анемией и/или перегрузкой железом; обычно появляется во втором десятилетии жизни. Это патологическое состояние редко встречается у больных, получающих оптимальное лечение (Sabato, 1983; de Sanctis, 1998).

Признаки и симптомы

При доклиническом гипотиреозе симптомы отсутствуют. При легком и явном гипотиреозе могут встречаться такие симптомы, как задержка роста, пониженная активность, избыточная масса тела, запор, сниженная школьная успеваемость, сердечные нарушения и перикардиальный выпот. Среди женщин распространенность гипотиреоза немного выше, чем среди мужчин. Как правило, щитовидная железа не прощупывается, тироидные антитела отрицательные, и УЗИ щитовидной железы показывает непривычную эхо-структуру с утолщением капсулы щитовидной железы.

С 12 летнего возраста рекомендуется проводить ежегодные обследования функции щитовидной железы. Ключевыми исследованиями являются уровень свободного T4 и TSH, а их интерпретация вместе с TRH тестом и TSH ответом представлена в таблице 3. Костный возраст может быть полезным при оценке гипотиреоза. Большинство больных имеют первичное нарушение щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз, обусловленный нарушением гипофиза, опосредованного содержанием железа, встречается крайне редко.

Гипотиреоз	Сывороточный FT4	Сывороточный TSH	Ответ TSH на TRH	Лечение
Субклинический	Нормальный	Незначительно повышенный (TSH:4,5-8mIU/l)	Повышенный	Обследование
Легкая форма	Относительно низкий	Повышенный	Повышенный	L-тироксин
Явные проявления	Низкий	Повышенный	Повышенный	L-тироксин

Примечание: FT4-свободный тироксин; TSH – тироид стимулирующий гормон; TRH – тиротропин-высвобождающий гормон (адаптировано из Everd, 1973)

Таблица 3. Гипотиреоз и его лечение

Лечение

Нарушение функций щитовидной железы может быть обратимым на любом этапе при применении интенсивной хелаторной терапии и строгом соблюдении режима лечения.

Лечение зависит от тяжести органического нарушения. Субклинический гипотиреоз требует регулярного медицинского наблюдения и интенсивной железохелатирующей терапии.

Больным с легким или скрытым гипертиреозом назначается L-тироксин.

Нарушенный углеводный обмен

Нарушенная толерантность к глюкозе и сахарный диабет могут быть последствиями разрушения β-клеток в результате перегрузки железом, хронического заболевания печени и вирусной инфекции и/или обусловленные генетическими факторами.

Патогенез этого нарушения напоминает диабет типа-2 с различным возрастом начала заболевания (может появиться в самом начале второго десятилетия жизни) и медленным прогрессированием нарушений обмена глюкозы и секреции инсулина.

Гликемия подразделяется на следующие типы: диабетический, пограничный или нормальный.

- Диабетический тип. Уровень глюкозы натощак (УГН) ≥7,00 ммол/л (126 мг/дл) и/или глюкоза в плазме через 2 часа после 75 г нагрузки глюкозой (2ч ПГ) составляет ≥11,1 ммол/л (200 мг/дл). Случайный уровень плазменной глюкозы (ПГ) ≥11,1 ммол/л (200 мг/дл) также указывает на диабетический тип. Устойчивость «диабетического типа» указывает, что у субъекта – диабет.
- Нормальный тип. УГН <6,1 ммол/л (110 мг/дл) и 2чПГ <7,8 ммол/л (140 мг/дл).
- Пограничный тип. В этот тип включают тех, кто не относится ни к диабетическому, ни к нормальному типу, в соответствие с малозначимой величиной для измерения венозной ПГ.

Диабет при талассемии редко осложняется кетоацидозом.

Обследования

Оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) следует проводить ежегодно с подросткового возраста. Для детей при проведении ОТТГ применяется доза в 1,75 г/кг (максимум 75 г).

Лечение

- Нарушение толерантности к глюкозе может быть ослаблено жесткой диабетической диетой, снижением массы тела (при необходимости) и возможно интенсивной железохелатирующей терапией
- Для симптоматических пациентов, как правило, необходимо инсулиновое лечение, однако достижение метаболического контроля может быть сложным
- В случаях, когда лечение гиперинсулинизма диетой неэффективно, акарбоза может быть полезной в качестве терапии первой линии для контроля гликемии
- Роль оральных гипогликемических агентов еще полностью не установлена

Мониторинг диабета и его осложнений

- Уровень глюкозы в крови (ежедневный и в альтернативные дни)
- Кетоны – проверить, превышает ли уровень сахара в крови показатель 250 мг/дл
- Оценка показателя фруктозамина более полезна, чем оценка уровней гликолизированного гемоглобина
- На уровень глюкозы в моче влияет повышенное пороговое значение глюкозы в почках
- Почечная функция (сывороточный креатинин)
- Сывороточные липиды (холестерол: липропротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды),
- Белок в моче
- Оценка ретинопатии

Гипопаратиреоз

Гипокалиемия вследствие гипопаратиреоза является признанным поздним осложнением перегрузки железом и/или анемии и обычно начинается в возрасте после 16 лет (de Sanctis, 1995). У большинства больных отмечается легкая форма заболевания, сопровождающаяся парестезией. В более тяжелых случаях могут присутствовать признаки тетании, пароксизма и сердечной недостаточности.

Проведение обследований следует начинать с 16 летнего возраста. Они должны включать анализ уровня сывороточного кальция, фосфата и фосфорного баланса. При низком содержании кальция в сыворотке и высоком уровне фосфата необходимо также оценить уровень гормона паращитовидной железы. Паратгормон может быть в пределах или ниже нормы с низкими значениями 1,25 дигидроксихолекальциферола (витамин D).

Рентгенологическое исследование костей обнаруживает остеопороз и мальформации.

Лечение

- Пероральный прием витамина D или одного из его аналогов. Для некоторых больных требуются высокие дозы витамина D для нормализации у них уровня кальция в сыворотке. За такими больными следует проводить тщательное наблюдение, так как при данном режиме лечения широко распространенным осложнением является гиперкальциемия.
- Дозы кальцитриола 0,25-1,0 µг дважды в день обычно достаточно для нормализации кальция плазмы и уровня фосфора. Еженедельные анализы крови необходимы в начале лечения, после чего следует проводить определение уровня кальция и фосфора в плазме (ежеквартально) и в моче (ежедневно).
- У больных с устойчивым высоким уровнем сывороточного фосфора может быть рассмотрено назначение фосфат связывающего препарата (не алюминий).
- При тетании и сердечной недостаточности вследствие тяжелой формы гипокальциемии необходимо назначение кальция внутривенно при жестком контроле сердечной функции с последующим пероральным приемом витамина D.

Лечение фертильности и беременность при β-талассемии

5

Прогресс, достигнутый в оказании медицинской помощи при большой β-талассемии в результате применения оптимальной гемотрансфузии и хелаторной терапии, позволил улучшить выживаемость больных до взрослого возраста. В то же время качество жизни пациентов также существенно повысилось. Надежда на создание семьи – важный аспект качества жизни – является важным воодушевляющим фактором для многих больных.

Хотя у больных с хорошим ответом на проведение трансфузии и хелаторной терапии может наблюдаться произвольное половое развитие с произвольной способностью к оплодотворению, большинство больных талассемией неспособны к деторождению вследствие гипопонадотрофического гипогонадизма (ГГ), обусловленного трансфузионным гемосидерозом (Chatterjee and Katz, 2000), и нуждаются в методах вспомогательной репродукции (МВР).

Запланированная беременность очень важна как для произвольного, так и для оплодотворения с помощью МВР, так как беременность при большой β-талассемии предполагает высокий риск для матери и ребенка. Однако этот риск может быть минимизирован путем предшествующего беременности консультирования с гематологом, специалистом по репродуктивной медицине, кардиологом и акушером совместно с медицинской сестрой.

Лечение больных с промежуточной талассемией (ПТ) схоже с лечением пациентов с большой талассемией с незначительными модификациями. У больных большой талассемией старшего возраста обычно наблюдается гипогонатрофический гипогонадизм, и маловероятно, что они могут забеременеть произвольно, в то время, как пациенты с промежуточной талассемией потенциально фертильны и обладают здоровой гипофизарно-гонадной системой (Chatterjee and Katz, 2000; Scordis, Christou et al., 1998). Лечение во время беременности также различается, так как у больных ПТ повышен тромботический риск, и они нуждаются в переливаниях крови во время беременности (Nassar, Ustra et al., 2006), тогда как пациенты с БТ, наряду с осложнениями, обусловленными перегрузкой железом, также сталкиваются с риском тромбоэмболии, Это, особенно, касается спленэктомированных больных и пациентов, у которых обнаружены аутоиммунные антитела.

Лечение фертильности

Хотя у 80-90% пациентов наблюдается ГГ, гонадная функция у большинства пациентов обычно не нарушена, что указывает на то, что фертильность, как правило, восстановима, т.е. овуляция у женщин и сперматогенез у мужчин может быть индуцирован экзогенной гонадотропиновой терапией в обход системы гипоталамус-гипофиз. Однако другие эндокринные нарушения, а именно диабет и гипотиреоз, могут также влиять на исход лечения фертильности и нуждаться в коррекции. Случаи успешного произвольного оплодотворения, как и те, которые обусловлены индуцированием гаметогенеза, были отмечены у женщин и мужчин с большой β-талассемией (Aessopos et al., 1999).

Лечение фертильности требует тщательной разработки, включая предшествующее беременности консультирования пар (см. ниже). Оценка фертильности родителей с талассемией должна также включать оценку партнера в соответствие со стандартными критериями (см. http://www.rcog.org.uk). Способность к оплодотворению зависит от 2 факторов: а) статуса партнера - носителя заболевания; б) участка нарушения системы половые железы-гипофиз-гипоталамус.

Если оба партера являются гомозиготными по β-талассемии, идеальным вариантом является использование донорских гамет, предпочтительно донорской спермы, так как она легко доступна в банке спермы, тогда как использование донорских яйцеклеток - технически более сложная процедура с непрогнозируемым уровнем успеха (Deech, 1998, review). Если партнер гетерозиготный, тогда может быть использована преимплтантационная генетическая диагностика (ПГД), при которой диагноз может быть поставлен до оплодотворения. Этот метод может применяться в определенных сообществах, в которых религиозные верования выступают против прерывания беременности с пораженным заболеванием плодом. Наконец, у больных с серьезными органическими нарушениями или при наличии большой β-талассемии у обоих партнеров другой возможностью может быть усыновление при хорошей семейной поддержке.

Методы индуцирования овуляции

Индуцирование овуляции с инфузией пульсирующих гонадотропин-высвобождающих гормонов возможно только на ранних стадиях нарушения системы гипотоламус-половые железы, когда гонадотропины пульсируют. Однако большинство больных с ГГ являются непульсирующими с функциональными гонадами, и, соответственно, более вероятно, что благоприятной будет терапия человеческим хорионическим гонадотропином (ЧХГ) и человеческим менопазуальным гонадотропином (ЧМГ) с 80% успеха. Больные с эндометрическими нарушениями лучше отвечают на программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).Индуцирование овуляции должно быть проведено специалистом репродуктивной команды в соответствие с руководством Комитета по оплодотворению и эмбриологии человека (Deech, 1998, review). Пациенты должны быть проконсультированы в отношении риска гиперстимуляционного синдрома, многоплодной беременности, внематочной беременности и выкидыша. Риски гиперстимуляции и многоплодной беременности могут быть минимизированы тщательным мониторингом цикла индукции с последующим наблюдением путем проведения ультразвукового вагинального сканирования. Для таких процедур важно получить согласие и распоряжение пациентов и вовлеченных в процесс врачей, и должны тщательно вестись все записи на протяжении всего периода их проведения. Режим, который необходимо соблюдать, будет зависеть от местного протокола медицинской команды (см. рисунок 1 – Вариант принятого протокола).

Рисунок 1

Ключевые моменты индуцирования овуляции:

- Тщательный мониторинг цикла серией ультразвуковых вагинальных сканирований
- ДФО следует продолжить, если только не вводится хорионический гонадотропин или беременность биохимически не подтверждена
- Может быть необходима лютеиновая поддержка прогестероном
- После максимум 6 циклов провести переоценку и обратиться к ЭКО

Индуцирование сперматогенеза

Индуцировать сперматогенез у больных талассемией мужского пола сложнее, чем индуцировать овуляцию у их партнеров – женщин, с уровнем успеха 10-15% для пациентов с умеренной или тяжелой нагрузкой железом. Индукционный процесс должен проводиться в соответствие с руководством Комитета по оплодотворению и эмбриологии человека при согласии пациента после его консультирования (Deech, 1998, review) (см. рисунок 2 для принятого протокола).

Однако недавнее введение микроманипуляционных технологий, таких как внутрицитоплазмическая инъекция спермы (ВЦИС), увеличили частоту оплодотворения даже у пациентов с олигоастеноспермией. Соответственно, следует заморозить сперму всех субъектов, если только у них нет азоспермии, для лучшего сохранения фертильности и, соответственно, для повышения шансов для оплодотворения. Однако в последних литературных публикациях по вопросу нарушений в ДНК спермы у мужчин с большой β-талассемией (Perera, Pizzey et al., 2002) повысилась обеспокоенность в отношении мутагенных рисков у таких пациентов, особенно после ВЦИС, когда естественный защитный барьер против гаметной селекции во время фертилизации потерян.

РИСУНОК 2

ИНДУЦИРОВАНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

- Анализ начального уровня тестостерона и семенной жидкости
- ЧХГ 2000 единицы дважды в неделю на протяжении 6 месяцев
- Мониторинг уровня тестостерона
- Повторный анализ семенной жидкости без спермы
- Продолжить ЧХГ в комбинации с 75 единицами ХМГ три раза в неделю дополнительно в течение 6 месяцев
- Если анализ семенной жидкости удовлетворительный продолжить лечение
- При сохранении азооспермии, прекратить лечение

Консультирование перед беременностью

Перед началом лечения фертильности важно, чтобы больные и их партнеры прошли предварительное консультирование, которое преследует три цели: а) оценка пригодности; б) для врачей – проанализировать применяемое медикаментозное лечение; в) для врачей, пациентов и партнеров – обсудить риски, связанные с индуцированной фертильностью и беременностью.

Оценка пригодности (рисунок 3)

Каждого пациента необходимо оценить в отношении соответствия требованиям для начала беременности с ее оптимальным исходом, как для матери, так и для плода. Имеются, как минимум, 3 важных фактора, которые необходимо учитывать до оказания содействия в отношении оплодотворения женщинам, больным большой талассемией: сердечные нарушения, печеночная недостаточность и наследственная передача вирусов.

1. Наиболее важной является сердечная функция, так как сердечные осложнения остаются основной причиной смерти как среди больных, получающих, так и среди пациентов, не получающих трансфузии крови. Во время беременности нагрузка на сердце повышается, по меньшей мере, на 25-30% вследствие повышенной частоты сердечных сокращений и систолического объема. Вместе с нагрузкой железом, это может привести к преждевременной смерти вследствие сердечной недостаточности. Соответственно, целесообразным является то, чтобы все пациенты с большой талассемией прошли обследование сердечной функции с использованием эхокардиограммы (ФВЛЖ >65%, фракция укорочения >30%), с использованием ЭКГ, как в состоянии покоя, так и после физических нагрузок, и с использованием 24-часовых записей для проверки нарушений ритма. При обнаружении дисфункции ЛЖ у пациентов в стрессовых ситуациях или значительной аритмии, женщинам необходимо настоятельно рекомендовать отказаться от запланированной беременности (Hui et al.,

Рисунок 3

ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Сердце: ЭКГ, ЭХО, МРИ
- Печень: печеночная проба, УЗИ, биопсия
- Эндокринная система: диабет, щитовидная железа, паращитовидная железа
- Риск тромбоэмболии: скрининг тромбофилии
- Вирусные инфекции: гепатит B и C, ВИЧ, краснуха
- Костное здоровье: витамин D, кальций, денситометрия, рентген
- Перегрузка железом: ферритин, железо в печени и в сердце
- Уточнить статус гемоглобинопатии у партнера
- Оптимизировать различные аспекты качества жизни (отказ от курения и т.д)

2002). Большинство неинвазивных методов исследования сердца относительно нечувствительны для выявления сердечных нагрузок на ранних стадиях. Недавно было разработано модифицированное МРИ с использованием измерений градиентной T2* для количественного измерения уровня железа, и можно точно соотнести этот уровень с показателями ЛЖ, определенными с использованием этой же технологии (Anderson et al., 2001). При наличии соответствующей аппаратуры необходимо провести МРИ сердца, целевым показателем которого должно быть T2* максимально приближенное к 20 мс.

2. Функция печени должна быть оценена с помощью биохимических тестов, а степень перегрузки железом – биопсией печени и МРИ. Биопсия печени может также дать информацию о фиброзе и циррозе.

3. Все больные должны быть проверены на ВИЧ, гепатит B, гепатит C и краснуху. Не стоит упускать возможность обеспечить иммунитет к краснухе до беременности. Если пациентка является ВИЧ – положительной и хочет создать семью, ей следует дать обычные рекомендации по медицинской помощи, которые включают соответствующие антивирусные препараты, родоразрешение путем кесаревого сечения и отказ от кормления грудью для снижения риска вертикальной передачи до < 5% (RCOG clinical Green Top Guidelines, 2004). В случаях положительного результата на гепатит C, женщинам необходимо пройти курс противовирусной терапии для достижения гепатит C RNA-отрицательного статуса.

4. До принятия решения в отношении беременности важно также определить состояние костей путем рентгенологического исследования позвоночника и проведения денситометрии костей бедер и позвоночника (оценка плотности костной массы) и провести коррекцию остеопороза/остеопении, путем назначения соответствующего лечения (см. главу 6 «Диагноз и лечение остеопороза при β-талассемии»). Пациенты должны быть обследованы на диабет. У них необходимо определить функцию щитовидной железы и проверить их на наличие приобретенных эритроцитарных антител. Обоим партнерам должен быть проведен скрининг на наличие гемоглобинопатии.

Анализ и пересмотр медикаментозного лечения

(рисунок 4)

Это – хорошая возможность проанализировать медикаментозное лечение и предоставить пациентам консультацию в отношении диеты, курения, употребления алкоголя и начала приема фолиевой кислоты, кальция и витамина D. Пациентам, принимающим пероральные хелаторы (деферасирокс или деферипрон), рекомендуется переход на десфериоксамин до индуцирования овуляции/сперматогенеза (Singer and Vichinsky, 1999). Гормоно-заместительная терапия должна быть приостановлена, как минимум, за 4-6 недель до индуцирования гаметогенеза. Во время беременности и кормления грудью противопоказан бифосфонат, так как оба эти состояния характеризуются значительным отрицательным балансом кальция. Соответственно, целесообразно обеспечить надлежащее поступление кальция и витамина D до и во время беременности. Другими медикаментами, прием которых следует прекратить, по меньшей мере, за 6 месяцев до лечения фертильности включают в себя интерферон, рибоварин и гидроксимочевину. Пациентам с гипертиреозом, которые проходят тироидо-заместительную терапию, следует повысить дозы, для того, чтобы они стали эутиреоидными. Гипертиреоз встречается у больных талассемией крайне редко. Однако если пациент принимает антитиреоидный препарат, такой, как карбимазолон, его необходимо заместить пропилтиоурацилом.

Рисунок 4

АНАЛИЗ И ПЕРЕСМОТР МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

- Прекратить гормоно-заместительную терапию
- Прекратить прием интерферона, рибоварина, гидроксимочевины
- Прекратить прием бифосфонатов за шесть месяцев до лечения фертильности
- Перейти с варфарина на гепарин
- Перейти с приема оральных гипогликемических средств на прием инсулина
- Перейти с орального хелатора железа на ДФО
- Пересмотреть лечение щитовидной железы
- Начать прием кальция и витамина D
- Начать прием фолиевой кислоты для предотвращения дефекта медуллярной трубки

Риски, связанные с беременностью (рисунок 5)

Все пациенты должны быть осведомлены о том, что беременность сама по себе не изменяет естественную историю болезни талассемии. Если беременность контролируется с точки зрения различных медицинских аспектов, ее исход будет, как правило, благоприятным с незначительным повышением частоты задержки роста (Aessopos, Karabatsos et al., 1999; Ansari, Kivan, Tabaroki, 2006; Tuck, Jensen et al., 1998) . Было обнаружено, что риск специфических для беременности осложнений, таких как предродовые кровотечения и эклампсия при талассемии, подобен риску осложнений, встречающихся у основной популяции населения. Было установлено, что во время беременности не нужно принимать ДФО пациентам, у которых нет перегрузки железом и у которых сердечная деятельность перед беременностью была удовлетворительной. Уровень сывороточного ферритина вероятно изменится на 10%, несмотря на повышение частоты гемотрансфузий (Aessopos, Karabatsos et al., 1999; Tuck, Jensen et al., 1998; Daskalakis, Papageorgiou et al., 1998; Butwick, Findley, Womke, 2005). Во время беременности необходимо стремиться поддерживать концентрацию претрансфузионного гемоглобина выше 10 г/дл (Aessopos et al., 1999).

Ведение беременности (рисунок 6)

С момента подтверждения беременности пациентку должна наблюдать многопрофильная медицинская команда, которая состоит из врача-акушера, акушерки, терапевта, гематолога и анестезиолога.

Рисунок 5

Риски, связанные с беременностью

- Беременность не изменяет естественного течения заболевания
- Требует интенсивного и тщательного мониторинга
- Сердечные осложнения
- Риск специфических для беременности осложнений такой же, как и у основной популяции населения
- Риск выкидыша такой же, как и у основной популяции населения
- Риск пороков развития плода не повышается
- Риск задержки роста плода повышен в 2 раза
- Риск преждевременных родов повышен в 2 раза
- Риск передачи плоду/ребенку гепатитов С и В, ВИЧ
- Риск изоиммунизации
- Риск задержки роста возрастает при многоплодной беременности

Больные должны быть осведомлены о том, что хотя беременность сопровождается высоким риском, исход обычно благоприятный (Aessopos, Karabatsos et al., 1999).

Основной риск для матери (сердечные осложнения) может быть минимизирован путем обеспечения оптимальной деятельности сердца непосредственно перед началом беременности.

Ключевые моменты включают оценку сердечной деятельности по ЭХО, функции печени и щитовидной железы в каждом триместре. Все пациенты должны пройти обследование на гестационный диабет на 16 неделе беременности и, при нормальных результатах, это необходимо повторить на 28 неделе. Для мониторинга роста плода должны проводиться серийные ультразвуковые сканирования с 24-26 недель и далее. В отдельных случаях, особенно для больных промежуточной талассемией, со второго триместра необходимо проводить профилактику тромбоза низкомолекулярным гепарином (Massar, Usta et al., 2006; Eldor and Rachmilevitz, 2002). Хотя у пациентов, которым была проведена спленэктомия, существует предрасположенность к венозному тромбозу, в литературе не встречается ни одного случая, свидетельствующего о тромботическом эпизоде (Tuck, Jensen et al., 1998; Daskalaksis, Papageorgiou et al., 1998). Потребность в фолиевой кислоте во время беременности, в норме, повышена, и это может быть соотнесено больным талассемией, вследствие отмечающейся у них костной гиперактивности. Регулярный прием фолиевой кислоты рекомендуется для матерей с большой талассемией для предупреждения наложения мегалобластной анемии, хотя такое встречалось только у пациентов с легкой

формой β-таласемии (носителей) (Leung, Lao, Chang, 1989). Если во время беременности отмечается ухудшение деятельности сердца, может применяться ДФО, но с осторожностью, так как имеются доказательства (хоть и спорные) в отношении тератогенности ДФО (Singer and Vichinsky, 1999). Что касается новых пероральных хелаторов, данные по их фетотоксичности ограничены. Однако в информации от производителя ДФО отмечается риск скелетных аномалий при беременностях у животных. Хотя на текущий момент отчеты в отношении аномалий человеческого плода в результате применения ДФО отсутствуют, пациентам следует сообщить об этом до начала приема препарата во время беременности.

Что касается самих родов, если беременность проходит без осложнений, можно ожидать самопроизвольных родов. Однако, есть данные авторов о том, что 80% женщин с талассемией нуждались в кесаревом сечении (КС) из-за высокой частоты несоответствия размеров таза матери размерам головки плода, преимущественно вследствие укорочения туловища и скелетной деформации в данной группе, при нормальном росте плода. Желательно использовать эпидуральную анастезию при проведении КС там, где это является целесообразным, для избегания риска сложной интубации, связанной с общей анестезией, вследствие тяжелых черепно-лицевых деформаций у больных большой талассемией (Orr, 1967). Хотя большинство скелетных деформаций, в основном, предотвращаются регулярными трансфузиями, позвоночные нарушения, сопровождающие большую талассемию, соответствуют местным функциональным блокам. Остеопороз и сколиоз широко распространены при большой талассемии, несмотря на проводимую трансфузионную терапию (Borgna-Pignatti, 2006).

У пациентов с остеопорозом обычно отмечается уменьшение высоты позвонков, а сегментарное положение конуса может быть ниже, чем предполагалось (Borgna-Pignatti, 2006). Соответственно, важно скорректировать остеопороз гормоно-заместительной терапией в пренатальный период (и лечением с применением премидроната), в случаях когда это необходимо, для повышения плотности костной массы, чтобы позвоночная анестезия при КС стала допустимой.

После родов рекомендуется прием ДФО, а не пероральных хелаторов. Следует поощрять кормление грудью во всех случаях, за исключением пациентов, которые ВИЧ и/или ДНК гепатит С позитивны и/или HbsAg позитивны, так как существует риск передачи вирусов через молоко матери.

Всех пациентов следует проконсультировать в отношении противозачаточных средств. Следует избегать внутриматочных противозачаточных устройств из-за риска тромбоэмболии (Orr, 1967). В большинстве случаев, наиболее подходящим, как правило, является прием прогестерона или использование барьерных методов. Пациенты мужского пола с гипогонадотрофическим гипогонадизмом не являются произвольно фертильными и, соответственно, у них нет необходимости в использовании контрацептивов. Во время кормления грудью следует продолжать прием кальция и витамина D, однако бифосфонатную терапию для лечения остеопороза следует возобновлять только после окончания кормления грудью.

Рисунок 6

Ключевые моменты для наблюдения и ведения беременности

- Проверять функционирование сердца, печени щитовидной железы один раз в течение каждого триместра
- Проводить скрининг на гестационный диабет
- Повысить частоту гемотрансфузий для поддержания претрансфузионного уровня гемоглобина выше 10 г/дл
- Проводить серийные ультразвуковые сканирования для мониторинга роста плода
- Повышенная частота кесарева сечения
- Поощрять кормление грудью, если только пациентка не является ВИЧ и/или HCV РНК-положительной и/или HbsAg –положительной
- Возобновить инъекции ДФО после родов
- Обсудить противозачаточные средства
    - прогестерон, барьерные методы
    - избегать внутриматочных устройств и эстроген содержащих препаратов
- Возобновить прием бифосфонатов после прекращения кормления грудью

Диагноз и лечение остеопороза при β-талассемии

6

Остеопороз – это заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и микроархитектурными нарушениями, которые приводят к повышению хрупкости костей и, соответственно, к подверженности переломам (Sambrook et al., 2006). С увеличением продолжительности жизни, синдром остеопения–остеопороз (СОО) является основной причиной болей в костях бедер и позвоночного столба и патологических переломов, особенно поясничного отдела позвоночника, который можно обнаружить у 70-80% взрослых больных β-талассемией в мире, с учетом широкого распространения костных заболеваний (Chatterjee et al., 2001).

Этиология и патогенез

В результате проведения нескольких исследований было выявлено уменьшение костной массы у больных талассемией с остеопорозом, (Chatterjee et al., 2000; Borgna-Pignatti, 2006; Chan et al., 2002; Morabito et al., 2004; Voskaridou et al., 2003), однако лежащий в основе этого явления патогенез до сих пор вызывает споры специалистов. Причины СОО при талассемии многофакторные (Chatterjee et al., 2000) и включают увеличение объема костного мозга, следующее за неэффективным эритропоэзом (Borgna-Pignatti, 2006), анемию, трансфузионный гемосидероз (Borgna-Pignatti, 2006), задержку полового развития (Chatterjee et al., 2000), инъекции десфериоксамина (Voskaridou et al., 2003) или прием пероральных хелаторов для лечения перегрузки железом (Chan et al., 2002), различные эндокринопатии, такие, как гипогонадотрофический гипогонадизм или первичный гипогонадизм (Chatterjee et al., 2000), низкий инсулиноподобный фактор роста-1 IGF–1 (Lasco et al., 2002), низкие уровни витамина D (Borgna-Pignatti, 2006). Генетические факторы, например, полиморфизм гена VDR и гена COL 1, играют важную роль в уменьшении костной массы (Borgna-Pignatti, 2006; Morabito et al., 2004; Voskaridou et al., 2003; Lasco et al., 2001). Ослабленная остеобластная функция со сниженным остеокальцином (Morabito et al., 2004) сопровождается подобным или даже большим повышением остеокластной активности через систему RANK/RANKL/остеопрогетерин в качестве финального, доминантного медиатора (Voskaridou et al., 2003).

Диагноз и обследования (рисунки 1 и 2)

Наиболее распространенными проявлениями являются костные боли и боли в спине с или без переломов в прошлом. В 20% случаев пациенты также могут быть асимптоматичными.

А) Сканирование двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией (ДФРА)

Лучше всего данный диагноз подтверждается измерением минеральной плотностью костной ткани ДФРА в соответствие с критериями ВОЗ (рисунок 1). Хотя минеральная плотность костной ткани остается лучшей доступной неинвазивной оценкой крепости костной ткани в повседневной клинической практике, многие другие скелетные характеристики также имеют отношение к крепости костной ткани (Mahachoklertwattana, 2006). К ним относятся макроархитектура костей (форма и геометрия), микроархитектура костей (трабекулярная и кортикальная), матричный и минеральный состав, а также уровень минерализации, микронарушения аккумуляции и уровень ремоделирования костей, который может влиять на структурные и материальные свойства костей. В повседневной клинической практике сложно оценить эти характеристики (Sambrook et al., 2006).

Рисунок 1

Критерии ВОЗ для диагностики СОО

Остеопороз

Минеральная плотность костной массы более чем на 2,5 SD (стандартное отклонение) ниже среднего нормального показателя у молодых (Т показатель) или стандартных отклонений с учетом возраста пациентов (Z показатель)

Остеопения

Минеральная плотность костной массы более чем на 1,5-2,5 стандартного отклонения ниже среднего нормального показателя у молодых (Т показатель).

Рисунок 2

Перечень обследований

- Костный профиль – сывороточный кальций, PO_4, 25(OH) витамин D, PTH (паратиреоидный гормон) 24 – часовой кальций в моче
- Эндокринный профиль FSH (фолликулостимулирующий гормон), LH (лютеинизирующий гормон), E2/T, TFT(тесты функции щитовидной железы)
- Функциональная печеночная проба
- Рентген позвоночного столба
- ДФРА - позвоночник- бедро, лучевая кость, локтевая кость – ежегодно
- Маркеры перегрузки железом

Б) Биохимические исследования

У всех больных необходимо обследовать эндокринный и костный профиль, включающий 25(OH) витамин D3, PTH, кальций, фосфор, печеночные пробы (щелочная фосфатаза, АЛТ, билирубин, альбумин), FSH, LH, тестостерон и эстрадиол (Chatterjee et al., 2001; Chatterjee et al., 2000).

В) Радиология

Проведение переднезаднего и латерального рентгена позвоночного столба важно для исключения переломов даже для больных без симптомов, у которых могут быть микропереломы.

Г) МРИ

МРИ позвоночного столба, по возможности, должно быть проведено для определения экстрамедуллярного гематопоэза, особенно для пациентов с промежуточной талассемией, а также для проверки на дегенеративные изменения, скелетную дисплазию и пролабирование дисков.

Д) Оценка нагрузки железом и хелатотерапия (см. главу 3 «Перегрузка железом»)

ЛЕЧЕНИЕ

Принципы лечения СОО такие же, как и для других пациентов с остеопорозом, обусловленным другими патологическими состояниями (Sambrook et al., 2006).
Цель лечения - улучшить показатель минеральной плотности костной ткани и предотвратить или снизить будущие риски или переломы с или без предложения обезболивающих препаратов больным талассемией. Общие принципы включают оценку других препаратов, различных аспектов образа жизни, упражнений и диеты.

А) терапевтические варианты (рисунок 3)
Имеется противоречие в отношении наилучшего терапевтического варианта для лечения остеопении - остеопороза. Факторы, влияющие на развитие СОО при промежуточной талассемии, при их сравнении с факторами при большой талассемии имеют различия: интрамедуллярная экспансия является более важным, а гипогонадизм – менее важным фактором при промежуточной талассемии, чем при большой талассемии. Выбор терапии зависит от возраста больного, типа талассемии, включая трансфузионную зависимость, симптомы и степень тяжести клинических проявлений, прошлую историю типа и количества переломов, предшествующую терапию, наличие факторов риска нефрокальциноза, сопутствующий гипогонадизм, гиперпаратиреоз. Идеальная терапия должна быть безопасной и эффективной, способной корректировать специфическое нарушение ремоделирования костей, укрепляющей кости и ведущей к симптоматическому выздоровлению.

1) **Заместительная терапия с применением половых стероидов**
У симптоматических или асимптоматических больных большой талассемией с подтвержденным СОО (ДФРА сканирование) и гипогонадизмом целесообразнее сначала провести коррекцию гипогонадизма заместительной терапией с применением половых стероидов на протяжении, как минимум, 2 лет (Chatterjee et al., 2001; Chatterjee et al., 2000; Lasco et al., 2001; Carmina et al., 2004).

2) **Кальцимиметики**
Необходимо откорректировать недостаток витамина D (оральная доза 1000-1500 МЕ/день), и обеспечить прием кальция (перорально 500 мг - 1 г в день) (Sambrook et al., 2006).

3) **Антиресорбенты**
Наибольшим прогрессом в лечении остеопороза в последнее десятилетие является применение бифосфонатов (Sambrook et al., 2006) с результатами клинических исследований, обнаруживающими снижение риска переломов позвонков (40-50%) и не позвоночных переломов (20-40%), включая переломы бедер. Бифосфонаты, сильнодействующие ингибиторы остеокластной функции, могут применяться с обнадеживающими результатами в качестве терапии второй линии больным большой талассемией (совсем не отвечающим или плохо отвечающим на другие виды терапии) и тем пациентам, у которых отсутствует гипогонадизм (промежуточная талассемия).
Способ применения препаратов и дозировка.
Их можно принимать, как памидронат 1-2 мг/кг массы тела один раз в месяц в виде внутривенной инфузии на протяжении 3-5 лет перорально (Chatterjee et al., 2001), как алендронат 70 мг перорально в неделю (Borgna-Pignatti, 2006) или как золендроновая кислота два-три раза в год (Mahachoklertwattana, 2006).
Ежедневный прием алендроната и ризедроната снижал риск отдельных или множественных переломов позвоночного столба, асимптоматических (морфометрических) и симптоматических позвоночных переломов у женщин с показателями минеральной плотности костной массы Т менее –2,5 и с одним или более распространенными переломами позвоночника (Borgna-Pignatti, 2006).
Несмотря на их впечатляющую противопереломную эффективность, на сегодняшний день имеются некоторые вопросы в отношении бифосфонатов, включая риск развития остеосклероза челюсти у пациентов, применяющих препарат в течение долгого времени (Borgna-Pignatti, 2006).

4) **Комбинированная терапия**
Наблюдались успешные результаты применения комбинации памидроната с гормонозаместительным режимом при большой талассемии (Chatterjee et al., 2001).

Б) Мониторинг лечения

Мониторинг лечения должен проводиться с учетом анализа биохимических параметров (костный профиль и профиль половых стероидов) и проведения ежегодного ДФРА - сканирования позвоночника и шейки бедра для определения Т показателей. Ожидается повышение на 1-2 % за 1 год в шейке бедра с или без изменений в феморальных показателях (Mahachoklertwattana et al., 2003). Через 3 года приема памидроната, как правило, эффект плотности костной массы стабилизируется. Также не рекомендуется проводить долгосрочное лечение на протяжении более 5 лет, так как это может индуцировать остеосклероз, особенно челюсти (Borgna-Pignatti, 2006), а также усилить существующую проблему. Биохимическая коррекция гипогонадизма должна быть подтверждена оптимальными пиковыми и минимальными уровнями половых стероидов. Следует сделать предостережение в предписании заместительной терапии с применением витамина D для пациентов с риском нефрокальциноза. Бифосфонаты должны также приниматься с большой осторожностью (Borgna-Pignatti, 2006). Следует внимательно отслеживать состояние пациентов, находящихся на тироксин и кортикостероидной заместительной терапии, так как излишнее замещение может усилить остеопороз.

Рисунок 3

Рекомендации

- Диета и физические упражнения
- Витамин D и кальций
- Заместительная терапия половыми гормонами при ГГ-ГЗТ (гормонозаместительная терапия)
- Антиресорбенты – Бифосфонат
- Комбинированная терапия – Бифосфонат + ГЗТ

Лечение кардиологических осложнений при большой талассемии

7

Качество и продолжительность жизни транфузионно-зависимых больных талассемией изменялись на протяжении последних нескольких лет: повышалась продолжительность (до трех десятилетий и выше) и качество жизни (Olivieri, 1995; Zurio, 1989).

Несмотря на это, кардиальные симптомы и преждевременная смерть по причинам, связанным с сердечными нарушениями, до сих пор является основной проблемой.

Связанные с железом кардиологические осложнения являются основными причинами смерти и одной из основных причин заболеваемости.

При отсутствии эффективной железохелаторной терапии многие больные подвергаются железоиндуцированным нарушениям в миокарде, приводящим к сердечной недостаточности, аритмиям, прогрессивной застойной сердечной недостаточности или внезапной смерти (Brittenham, 1994).

Даже после существенных воздействий на сердечную мышцу, включающих симптомы сердечной недостаточности, агрессивное хелатирование железа может восстановить миокардиальную функцию до нормы.

Уникальная способность сердца восстанавливаться после воздействий перегрузки железом только подчеркивает важность раннего обнаружения и, в наилучшем случае, профилактики; как только проявляется явная сердечная недостаточность, выживаемость может упасть на 50%.

Регулярная оценка сердечного статуса помогает врачам обнаружить сердечные заболевания на ранних стадиях и позволяет осуществить быстрое медицинское вмешательство.

В идеале, необходима количественная оценка уровня миокардиальной перегрузки железом для того, чтобы идентифицировать тех больных, которые относятся к группе риска развития сердечных осложнений, а также тех, для которых риск является минимальным. Принятие лучших лечебных протоколов требует сотрудничества между лечащими врачами и кардиологами, имеющими опыт в области лечения кардиомиопатий.

Клинические проявления

У больных со значительной перегрузкой сердца железом симптомы могут отсутствовать. Как только развилась миокардиальная дисфункция, различимые симптомы связаны со степенью вентрикулярного нарушения. Ранние скрытые признаки нарушения могут быть перепутаны с влияниями основного патологического состояния.

Например, нехватка дыхания во время физической нагрузки может быть связана с анемией. На более поздних стадиях сердечной недостаточности клинические проявления являются эквивалентными тем, которые обнаруживаются при любом тяжелом заболевании сердечной мышцы, и могут включать диспноэ, периферический отек, печеночную гиперемию и строгие ограничения физической нагрузки. Могут превалировать признаки и симптомы недостаточности правых отделов сердца, однако двустороннее вентрикулярное поражение является нормой. Развитие признаков классической сердечной недостаточности предполагает тяжелую стадию заболевания с плохим прогнозом, пока не будет устранена острая ситуация.

Как было упомянуто выше, важной отличительной чертой сердечной недостаточности вследствие перегрузки железом является способность сердечной функции полностью восстанавливаться после проведения соответствующей хелатотерапии – факт, который может не признаваться врачами и кардиологами, не имевшими достаточно опыта лечения пациентов с талассемией. Необходимо отметить, что больные могут нуждаться в поддержке циркуляции в течение нескольких недель для достижения полного выздоровления.

Симптомы учащенного сердцебиения широко распространены среди больных талассемией, и часто являются причиной для беспокойства – как пациентов, так и их врачей. Вкратце, прогностическая роль аритмии связана с уровнем миокардиальной перегрузки железом и любой сопровождающей миокардиальной дисфункцией. Соответственно, при развитии аритмии, например, фибрилляции предсердий (ФП) у не перегруженного железом пациента, следует провести простое обследование и возможное фармакологическое лечение. Такая же аритмия у тяжело перегруженного железом пациента, особенно при наличии кардиальной дисфункции, может быть предвестником тяжелой декомпенсации и требовать немедленного ответа и возможной госпитализации.

Учащенное сердцебиение следует исследовать и лечить в контексте общего состояния больного. Эктопическая активность, обычно суправентрикулярная, однако периодически вентрикулярная, может вызывать симптомы, требующие профилактического лечения медицинскими препаратами (обычно бета-блокаторами), особенно, вследствие того, что эти временные явления могут активировать более устойчивые аритмии, в частности, ФП. Аритмии, которые вызывают симптомы гемодинамического нарушения (головокружение, обморочные и предобморочные состояния), представляют собой значительный клинический риск и сопровождаются значительной миокрадиальной перегрузкой железом.

Лечение направлено на ослабление перегрузки железом со вторичной стратегией симптоматического лечения установленной аритмии.

Боль в груди встречается при талассемии не часто, однако может сопровождать интеркуррентные заболевания, включая перикардит или миокардит. Распространенность этих осложнений различается между странами: низкая в Великобритании, высокая в других станах мира.

Пациенты часто чувствуют боли в поджелудочной области вследствие застойных явлений в печени, снижение переносимости физических упражнений, а также диспноэ и кашель.

Клинические обследования

Внимательное изучение истории болезни и физическое обследование необходимы для базовой кардиологической оценки, которая должна включать: электрокардиограмму в 12 отведениях и детальную эхокардиограмму, проведенную в соответствие с опубликованным руководством. По возможности, для количественной оценки кардиальной перегрузки железом следует провести МРИ сердца, которое стало незаменимым методом для оценки клинических рисков развития сердечных осложнений при талассемии. Также для детальной оценки индивидуальных клинических проблем могут быть полезны дополнительные анализы, такие, как исследование сердечной аритмии (Хольтер или 24-часовая ЭКГ) или функциональная оценка с применением теста на физическую нагрузку.

Электрокардиограмма

Результаты электрокардиограммы часто выходят за пределы нормы, однако такие изменения, как правило, не являются специфичными. К ним, как правило, относятся деполяризационные изменения в Т-волнах и ST-сегментах передних грудных отведений, и иногда преобладание напряжений в правом желудочке. Р-волны также периодически подвергаются влиянию, представляя двусторонние предсердные удлинения.

Может наблюдаться нарушение проводимости в виде межжелудочковой блокады, однако более высокие уровни нарушения проводимости встречаются редко. При появлении новых аномальных результатов при проведении ЭКГ во время последующего медицинского наблюдения необходимо провести дополнительные исследования для определения их причины.

Амбулаторный мониторинг ЭКГ

Стандартный метод обнаружения и исследования кардиальной аритмии проводится с помощью Хольтеровского мониторинга записи ЭКГ на протяжении 24 и более часов. Существует много типов записывающих устройств, подходящих для обнаружения интермиттирующей аритмии сердца.

ЭКГ при физических нагрузках

Тестирование при выполнении физических нагрузок на беговой дорожке или на велоэргометре проводится для идентификации пациентов с риском развития сердечной аритмии или для оценки функциональной способности. Адекватность лечения заболевания сердца можно также проверить с помощью теста на физическую нагрузку.

Тест на физическую нагрузку с оценкой газообмена позволяет осуществить проверку: пиковое значение VO2 (максимальная O2 утилизация на пике стресса) и VO2 AT (анаэробные пороговые значения), параметры. которые тесно связаны с функциональным статусом и прогнозом для больных с дисфункцией левого желудочка.

Эхокардиография

Эхокардиография – это широко доступный, относительно недорогой и легко осуществимый метод. Большое количество параметров может быть получено при ультразвуковом исследовании сердца, однако даже самые простые измерения размеров камер сердца могут обеспечить немедленными и ценными данными по сердечному статусу и клиническому прогрессу, если они получены опытными практиками, соблюдающими стандартизированный протокол. Минимальные установленные данные должны включать: размеры правых и левых отделов сердца, бивентрикулярную функцию (фракция укорочения и выброса левого желудочка), оцененные показатели внутрисердечного давления (давление в легочной артерии, систолическое и среднее давление) и анализ внутрикардиальных потоков Допплера. Продольные исследования во время последующего медицинского наблюдения должны проводиться приблизительно в одно и то же время в течение трансфузионного цикла для минимизации колебания в клинических параметрах.

Эхокардиографическое обследование вентрикулярного ответа на физическую нагрузку может также быть полезным, обнаруживая отдельных лиц с субклиническими заболеваниями, у которых фракция выброса не повышается, а даже понижается в ответ на физическую нагрузку или симулирующих упражнений с применением добутамина внутривенно.

Радиоизотопные исследования.
Применение МРИС (многопроекционного радиоизотопного исследования сердца) для определения общей фракции выброса левого желудочка является устаревшей методикой (с точки зрения требования применения радиоактивных изотопов и высокой стоимости проведения исследования). Большая точность может быть достигнута мониторингом фракции выброса в состоянии покоя и ответа на воспроизводимый стресс для определения того, может ли фракция выброса повыситься по отношению к основному уровню.

Магнитно-резонансное изображение (МРИ) сердца

МРИ - сканирование обеспечивает комбинацию морфологической, функциональной информации о сердце, а также – что уникально – количественные оценки перегрузки тканей железом.

В результате МРИ сердца быстро стало методом выбора при проведении клинической оценки больных талассемией и его применение ограничивается

только из-за отсутствия соответствующих сканеров в некоторых частях мира. Время сканирования было значительно уменьшено с помощью современных протоколов, и лишь небольшая часть больных не может переносить эту процедуру вследствие клаустрофобии.

Протокол кардиологического лечения

Частота проведения кардиологических оценок, описанных выше, зависит от возраста пациента и клинической оценки вероятного риска значительной миокардиальной перегрузки железом или информированности о высокой общей нагрузки организма железом.

- Хорошо хелатируемые пациенты: первая оценка проводится в пубертатном возрасте с дальнейшими обследованиями, повторяемыми ежегодно. Тайминг первого МРИ сердца не определен, однако, вероятно, следует подождать до времени наибольшего актуарного риска, т.е. для подростков старшего возраста до 20 с.
- Асимптоматические больные с любым признаком сердечного нарушения: каждые три – шесть месяцев. Первичное МРИ сердца предоставит подтверждение наличия специфической миокардиальной нагрузки железом, за которым могут затем последовать повторные обследования через 6-12 месяцев для того, чтобы убедиться, что проводимые терапевтические стратегии сопровождаются уменьшением содержания железа в сердце (повышение параметра T2* МРИ сердца в сторону 20 мс).
- Пациенты с симптомами кардиального нарушения: еженедельно каждые 1-4 месяца, в зависимости от клинического состояния. Немедленно проведенное МРИ сердца поможет скоординировать лечение, а последующие сканирования позволят выявить ответ на лечение.

Общая стратегия лечения

Терапевтическая стратегия для снижения риска возникновения сердечных осложнений у больных талассемией включает проведение различных общих мероприятий вместе с особыми кардиологическими вмешательствами:

- Поддержание претрансфузионного уровня гемоглобина в рамках 9-10,5 г/дл у пациентов без сердечного заболевания и 10-11 г/дл у пациентов с сердечным заболеванием.
- Регулярную железохелатирующую терапию, а для пациентов с высокой нагрузкой железом или сердечным заболеванием постоянный инфузионный режим (подкожно или внутривенно); изучение необходимости назначения комбинированных лечебных режимов с применением парентеральных или пероральных хелаторов одновременно.
- Контроль и адекватное лечение других причин сердечного заболевания, таких, как гипотиреоз, гипопаратиреоз, почечная дисфункция или органическое сердечное заболевание, недостаток витамина С, нездоровый образ жизни, включая курение, недостаток физических упражнений и злоупотребление алкоголем.

Мониторинг сердечной функции может быть полезным ориентиром для общих дальнейших действий и прогнозов пациентов. Нарушенная миокардиальная функция может требовать специфического кардиального лечения, однако она также обращает внимание на немедленную необходимость более жесткого соблюдения протокола хелатирования или назначения более интенсивной программы хелатирования для предотвращения необратимой прогрессии до тяжелой формы сердечного нарушения.

Специфическая кардиологическая помощь

Основой кардиологической терапии должна быть агрессивная хелатотерапия для быстрого противодействия токсичности железа и прогрессивного удаления излишних отложений железа (Davis, Porter, 2000)

(см. главу 3 «Перегрузка железом» для подробной информации по разработке соответствующей программы хелатирования для таких патологических состояний).

В последние годы наблюдалась тенденция в направлении лечения больных талассемией, у которых проявлялась легкая вентрикулярная дисфункция, с применением средств, известных своим благоприятным воздействием на функцию миокарда при различных формах кардиомиопатии. Лечение дисфункции миокарда лучше проводить с использованием ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ). В контролируемых исследованиях при применении этих средств наблюдалось снижение уровня смертности среди пациентов без талассемии с кардиомиопатией и снижение частоты возникновения сердечных нарушений у больных с асимптоматической дисфункцией левого желудочка.

Эти результаты являются очень многообещающими, и в то время как их эффективность у больных талассемией при декомпенсации сердечной деятельности остается предположительным, они широко используются в клинической практике. Обычные предостережения актуальны для назначения лечения больным, которые хорошо гидратированы, и прием рекомендуется начинать с малых доз. Дозу следует повышать до максимально переносимой, ограниченной гипотензией у больных талассемией. Некоторые больные не способны переносить ингибитор АКФ вследствие развития хронического кашля. Этих пациентов следует лечить антагонистами рецепторов ангиотензина-II, такими как лосартан. Даже если данный препарат сейчас не оказывает мощное влияние на сердечную декомпенсацию, гемодинамический профиль приближается к профилю при применении ингибитора АКФ.

Дигоксин не следует применять на ранних стадиях кардиомиопатии, однако он может исполнять роль инотропного агента для пациентов с расширением сердца, сопровождаемым низким кровяным давлением. Дигоксин играет очень специфическую роль в поддержании целесообразных вентрикулярных показателей у пациентов с установленной фибрилляцией предсердий.

Диуретики являются основной поддержкой в вызывании симптоматического улучшения у лиц с застоем крови в легких или признаками нарушения правых отделов сердца. Петлевые диуретики, такие, как Фрусемид и буметанид, вызывают уменьшение циркуляционного объема, который может снизить предшествующую нагрузку. Соответственно, эти диуретики должны с осторожностью применяться при лечении больных талассемией. Предрасположенность больных талассемией к рестриктивной физиологии с диастолическими сердечными нарушениями означает, что снижение в предшествующей нагрузке при приеме петлевых диуретиков может привести к внезапному снижению сердечного выброса. Эти реакции могут ускорить препочечное нарушение. Чтобы этого не произошло, петлевые диуретики следует использовать осторожно и преимущественно на поздних стадиях заболевания.

Последние исследования поддерживают применение спиронолактона в качестве неадъювантной терапии не талассемическим пациентам с сердечной недостаточностью. Этот препарат и связанные с ним средства снижают калиевое истощение, обусловленное действием петлевых диуретиков, и противодействуют развитию гиперальдостеронизма. Калий сберегающие мочегонные средства могут применяться с ингибиторами АКФ, однако их прием требует тщательного мониторинга электролитов.

При лечении тяжелых форм застойного сердечного нарушения в больнице более эффективными являются постоянные внутривенные инфузии петлевых диуретиков. Это способствует титрированию доз на почасовой основе в соответствие с диурезом, что позволяет избегать опасных ситуаций массивного диуреза, уменьшения объемов, падения сердечного выброса и ухудшения почечной функции, которые могут последовать за крупными внутривенными болюсными дозами петлевых диуретиков. В тяжелых случаях может быть назначена инотропная поддержка.

Лечение таких пациентов может быть поддержано применением биохимических маркеров сердечного нарушения (мозговой натрийуретический пептид (МНП) или про-N-конечный МНП). Высокие значения встречаются при декоменсированных сердечных нарушениях и уменьшении ответа на лечение. При этом следует отложить выписку из больницы при декоменсированном сердечном нарушении, пока уровни МНП не придут в норму.

Антиаритмические средства. Во многих случаях применение лекарственных препаратов для лечения относительно легких симптоматических аритмий, может привести к более высоким уровням заболеваемости и смертности по сравнению с не леченными больными. Решение лечить аритмию у больных талассемией должно, соответственно, тщательно взвешиваться, учитывая, что токсичность железа является первичной причиной данного осложнения. При проведении интенсивной хелатотерапии было обнаружено снижение аритмии. В большинстве случаев аритмии являются суправентрикулярными, хотя у тяжело больных лиц может развиться вентрикулярная тахикардия. Появление аритмии может сопровождаться ухудшением вентрикулярной функции, и состояние может быть улучшено устранением этого патологического проявления. В целом, аритмии требуют проведения очень тщательной оценки. Пациенты с вентрикулярными аритмиями требуют немедленного медицинского внимания в отношении устранения высокой миокардиальной нагрузки железом путем интенсифицированного хелатирования.

Бета-блокаторы также могут применяться для контроля многих видов аритмий, и их можно назначать пациентам со стабилизированным сердечным нарушением, так как они улучшают средне- и долгосрочный прогноз. Первые дозы должны быть низкими с их осторожным постепенным повышением на протяжении дней и недель. При сердечном нарушении особую роль могут играть карвиделол и бисопролол, а для профилактического лечения ФП благоприятное воздействие может оказать соталол.

Амиодарон обладает очень широким спектром действия против суправентрикулярных и вентрикулярных аритмий и оказывает благоприятное влияние на пациентов без талассемии с угрожающими жизни вентрикулярными аритмиями. Однако амиодарон имеет огромный потенциал для развития побочных эффектов, один из которых – нарушения щитовидной железы – имеет особое значение для больных талассемией.

Роль других препаратов, таких, как антагонисты кальция и антиаритмических агентов I класса до сих пор еще не установлена. В целом, применения этих средств следует избегать в силу того, что они имеют тенденцию вызывать негативный инотропный эффект. Их прием не был широко распространен, так как аритмии зачастую сопровождаются более тяжелыми миокардиальными нарушениями. Без проведения более формализированного исследования, применение этих препаратов не может рекомендоваться для лечения больных талассемией.

Возможность и необходимость проведения электроимпульсной терапии следует рассматривать для таких больных, проведение у которых железохелатирующей терапии и фармакологического вмешательства было неэффективным. В случае острого сердечного нарушения кардиоверсия от ФП до нормального ритма должна рассматриваться на ранних этапах, так как восстановленная синхронизированная проводимость сердца ослабляет проявление сердечного нарушения.

Антикоагуляция. Для всех пациентов с имплантированными в центральные вены катетерами требуются проведение надлежащей антикоагуляции с применением варфарина и другими подходящими производными кумадина для профилактики потенциально угрожающих жизни осложнений - внутриатриального формирования тромбов с эмболизацией и развитием легочной гипертензии. Для пациентов с ФП следует также рассмотреть возможность и необходимость проведения антикоагуляции в качестве временной меры перед кардиоверсией.

Трансплантация сердца. Некоторым пациентам была проведена трансплантация сердца по причине тяжелого, необратимого сердечного нарушения, и эта процедура была также скомбинирована с трансплантацией печени (Olivieri, 1994). Следует тщательно изучить результаты проведения трансплантации у больных талассемией, для определения эффективности данного подхода. Наличие железоиндуцированного нарушения других органов может неблагоприятно повлиять на результат трансплантации сердца. Если хирургическое вмешательство прошло успешно, все равно необходима интенсивная хелатотерапия для выведения железа из других органов и для профилактики аккумуляции железа в трансплантированном сердце.

Резюме

А) Для асимптоматических пациентов с нормальным сердцем и отсутствием миокардиального железа в соответствии с результатами МРИ сердца (или при отсутствии возможности проведения МРИ сердца – для пациентов с подтвержденными хорошими записями проведения хелатирования и отсутствием связанных с железом осложнений):

- стимулировать продолжение эффективного хелатирования;
- поощрять поддержание здорового образа жизни.

Б) Для пациентов с повышенным содержанием железа в сердце (определенного с помощью МРИ сердца) с нормальной функцией сердца (или при отсутствии возможности проведения МРИ сердца – для пациентов с осложнениями, связанными, связанными с накоплением железа в организме и/или плохой историей хелатирования:

- интенсификация железохелатирования: подкожно или внутривенно десфериоксамин (24 часа x 7 дней/неделю); рассмотреть необходимость и возможность комбинированного режима с пероральным деферипроном и подкожным десфериоксамином;
- как для группы А.

В) Для пациентов с сердечным нарушением с или без симптомов:

- Интенсификация хелатирования железа: внутривенно десфериоксамин (24 часа x 7 дней/неделю); рассмотреть необходимость и возможность комбинированного режима с пероральным деферипроном и подкожным десфериоксамином.
- Медленная гемотрансфузия с применением диуретиков.
- Специфическое медикаментозное кардиальное лечение:
    - Ингибиторы АКФ или ARII блокаторы при непереносимости АПФ;
    - бета-блокаторы: назначить сразу после стабилизации острого сердечного нарушения; первым выбором остается бисопролол или карвидеол;
    - диуретики - для симптоматического облегчения перегрузки жидкостью; применять умеренно при мониторинге почечной функции; по возможности, следует ввести спиронолактон;
    - дигиталис - при фибрилляции предсердий, варфарин: при наличии центрального катетера или при ФП.

Заключение

В результате более глубокого понимания механизмов заболевания и разработки индивидуализированных лечебных режимов перспективы пациентов, страдающих талассемией, значительно улучшились. Необходимо устанавливать тесное сотрудничество между медицинскими дисциплинами. В то же время, целью основного лечения остается обеспечение регулярного, эффективного железохелатирования в таких формах, которые способствуют соблюдению пациентами режима лечения – лечение, которое должно быть связано с более точным определением специфичных для тканей нагрузок железом, чтобы и больные, и врачи лучше понимали риск в каждом индивидуальном случае.

Распространенность, патофизиология, диагноз и лечение легочной гипертензии при β-талассемии

Сердечное нарушение представляет собой первичную причину смертности при промежуточной и большой талассемии. В данном контексте легочная гипертензия (ЛГТ) является частью кардиопульмонального осложнения данного заболевания.

Легочная гипертензия впервые была описана в небольшой группе из 7 пациентов, больных промежуточной талассемией, с нарушением работы правых отделов сердца. В последующем исследовании большой группы из 110 пациентов связанная с возрастом ЛГТ была обнаружена в приблизительно в 60% случаях, у 5% пациентов - с последующим нарушением работы правых отделов сердца. Следует отметить, что у всех этих пациентов неизменными остались систолическая функция левого желудочка и нормальное давление заклинивания легочных капилляров. Таким образом, на основе этих наблюдений, ЛГТ на сегодняшний день считается первичной причиной сердечных нарушений у пациентов с промежуточной талассемией.

В последнем исследовании касательно развития ЛГТ при большой талассемии (Aessopos Kefarmakis, 2007) проводилось сравнение сердечных нарушений между большими, соответствующими по возрасту группами больных с большой (n=131) и промежуточной (n=74) талассемией, получающих одинаковое традиционно принятое лечение, а именно регулярные гемотрансфузии и хелатотерапию при большой талассемии при отсутствии какого-либо специального лечения при промежуточной талассемии. В соответствии с данным исследованием ЛГТ от умеренной до тяжелой степени тяжести наблюдалась только у больных промежуточной талассемией с частотой 23%. Систолическая дисфункция левого желудочка, напротив, была обнаружена только в случаях с большой талассемией с частотой 8%. Сердечное нарушение наблюдалось в 3% случаев у больных с промежуточной талассемией и в 4% - большой талассемией.

В контексте патофизиологии оказывается, что ЛГТ при β-талассемии обусловлена достаточно сложной комбинацией механизмов, которые ведут как к повышению сердечного выброса, так и легочного сосудистого сопротивления. Хронической тканевой гипоксии и хроническому гемолизу отводится центральная патогенетическая роль, так как задействованные индивидуальные механизмы включают продолжительное анемическое состояние, повышенную долю гемоглобина F, печеночные нарушения, наличие гиперкоагуляционных состояний, связанные с талассемией нарушения эластичных тканей и наличие эндотелиальной дисфункции.

Диагноз ЛГТ у больных талассемией может быть поставлен легко с использованием неинвазивного метода - трансторокальной доплеровской эхокардиографии. Было установлено, что пиковый градиент систолического давления трехстворчатого клапана выше 30 мм ртутного столба указывает на наличие легочной гипертензии. Для больных талассемией следует проводить последующее медицинское наблюдение с проведением клинического обследования кардиоваскулярной системы, электрокардиографии, рентгена грудной клетки и эхокардиаграфии ежегодно или в более короткие интервалы при клинических показаниях. В данном контексте необходимо тесное сотрудничество между лечащими врачами, гематологами, кардиологами. Хотя обе формы данного заболевания имеют общую молекулярную основу, разнообразная степень тяжести генетического дефекта и обусловленного этим клинического фенотипа приводит к использованию разных терапевтических подходов.

Применяемая на сегодняшний день регулярная в течение всей жизни терапия большой талассемии устраняет хроническую гипоксию и, таким образом, предотвращает развитие ЛГТ. С другой стороны, отсутствие систематического лечения при промежуточной талассемии ведет к ряду реакций, которые компенсируют хроническую анемию, однако в то же время позволяет развиваться ЛГТ. Накопленный опыт указывает на то, что для большого количества пациентов с промежуточной талассемией, если не для большинства из них, имеется необходимость в проведение регулярных трансфузий и хелатотерапии. Два основных момента, которые необходимо прояснить, это критерии отбора пациентов и время начала лечения. Применяемое лечение, если оно уж начато, должно быть направлено именно на предотвращение, а не ослабление проявлений, индуцированных анемией, осложнений.

Печень при талассемии

В норме около 1/3 запасов железа (ферритин и гемосидерин) в организме находиться в печени. Около 98% печеночного железа обнаруживается в гепатоцитах, которые составляют до 80% общей массы печени; оставшиеся 1,5-2% общего печеночного железа обнаруживаются в ретикулоэндотелиальных клетках, эндотелиальных клетках, клетках желчных протоков и фибробластах. Излишнее железо, поступающее в клетку, накапливается в ферритине и гемосидерине, в основных формах хранения железа. Прогрессивное накапливание запасов железа сопровождается клеточной токсичностью, хотя специфические патофизиологические механизмы возникновения поражения гепатоцитов и печеночного фиброза еще не полностью ясны. К ним относятся перекисное окисление липидов мембран органелл, повышенная хрупкость лизосом и пониженный митохондриальный окислительный метаболизм. Железо также имеет прямое влияние на синтез коллагенов и/или деградацию и изменение в микросомальных ферментах.

Печень играет центральную роль в гомеостазе железа. Помимо железа, высвобождающегося из перелитых эритроцитов, был обнаружен увеличенный уровень абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта. Этот излишек железа первоначально относили к клеткам Купфера, однако когда гемотрасфузионные потребности привели к массивной перегрузке железом, произошло быстрое перемещение к клеткам печеночной паренхимы, с риском последующего развития фиброза и цирроза. У пациентов с β-талассемией при отсутствии сопутствующих факторов предельное значение концентрации железа в печени для развития фиброза составляет приблизительно 16 мг/г сухой массы печени (Angelucci, 2002). Клинические исследования дают основания предположить наличие связи между концентрацией железа в печени и развитием железоиндуцированной гепатотоксичности.

Концентрация железа в печение (КЖП) является золотым стандартом для измерения перегрузки организма железом (КЖП в мг/г сухой массы x 10,6 = общий запас железа в организме в мг/кг). (Angelucci, 2000). Неинвазивные методы, используемы для оценки содержания железа в печени, включают компьютерную томографию, СКВИД и МРИ. Наиболее точными и содержательными из них являются уровни R2 (1/T2) и R2* (1/T2*) в состоянии покоя, определенные с помощью МРИ (Wood, 2000).

Запасы железа в печени тесно связаны с кумулятивной нагрузкой трансфузионного железа и использовались в качестве маркера для определения эффективности хелатотерапии и прогнозирования. Повышение содержания железа в печени сопровождается увеличением риска развития интолерантности к глюкозе, сахарного диабета, сердечного заболевания и смерти.

Вирус гепатита С (ВГС)

Этот РНК вирус, который впервые был описан в 1989 г., до этого носил название не-А не-В гепатит. Большинство изолированных исследований ВГС могут быть подразделены на 6 основных групп, определяющих генотипы 1-6, с подразделением каждой на подтипы a, b,c и т.д. Антитела, которые развиваются после инфицирования, не защищают организм, а скорее указывают на заболевание в настоящее время или в прошлом. Активная инфекция диагностируется при наличии циркулирующего РНК ВГС в крови (Sharara, 1996).

Профилактические меры минимизации риска посттрансфузионного гепатита С включают тщательный отбор добровольных доноров и адекватный скрининг донорской крови.

Естественное течение и осложнения заболевания

Острая инфекция в целом доброкачественная, в более чем в 80% случаев протекает безсимптомно. Безжелтушный молниеносный гепатит встречается крайне редко.

Хроническая инфекция развивается в 70-80% случаев, приводя к хроническому заболеванию печени. Однако клинический исход очень разный по еще не до конца установленным причинам. К детерминантам тяжести заболевания или его хронического характера, как и ответа на терапию, относятся возраст приобретения заболевания, а также специфические факторы для хозяина (например, иммунитет) и вируса (генотип) и, что наиболее важно, сопутствующие заболевания.

Цирроз развивается у разного количества ВГС-инфицированных пациентов, в диапазоне от <5% среди молодых, здоровых людей, приблизительно до 25-35% случаев у больных с релевантными сопутствующими заболеваниями. Возраст и сопутствующие заболевания являются наиболее важными факторами, влияющими на риск развития цирроза. Цирроз обычно развивается в течение двух или трех десятилетий с момента начала болезни. Пятилетняя выживаемость среди пациентов с компенсированным циррозом составляет 91%, с 79% уровнем 10-летней выживаемости. Однако, когда цирроз декомпенсирован, 5-летняя выживаемость составляет только 50%.

Обратимость. Обратимость развитого фиброза и даже раннего цирроза при талассемии (Child A – компенсированный или хорошо компенсированный*) была задокументирована при талассемии, как только причины поражения печени были устранены (перегрузка железом и ВГС инфекция) (Muretto, 2002).

В последние стадии заболевания печени возникает необходимость в рассмотрении возможности и необходимости проведения трансплантации печени. Гепатит С на сегодняшний день является наиболее распространенной причиной для проведения трансплантации печени во всем мире. Рецидив инфекции гепатита С встречается в >90% случаев после трансплантации, однако, как правило, в легкой форме. Долгосрочная выживаемость после трансплантации печени по причине гепатита С подобна выживаемости после трансплантации печени при других диагнозах, составляя в среднем 65% через 5 лет (Gane, 1996).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развивается у 1-5% инфицированных пациентов через 20 лет, особенно после развития цирроза, впоследствие повышаясь на 1-4% каждый год (Colombo, 1991). Профилактика и раннее обнаружение ГЦК более эффективны, чем попытки излечения заболевания. Пациенты с циррозом должны проходить регулярную скрининговую программу каждые 6 месяцев, включая ультразвуковое обследование печени и анализ уровня альфафетопротеина для обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы на ранних стадиях.

Экстрагепатические проявления ВГС инфекции включают позднюю кожную порфирию, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит и васкулит (Sharara, 1996).

* Цирроз печени разделяется на 3 стадии в соответствии со шкалой Child-Pugh, 5-6 баллов (Показатель А) характеризуется: отсутствием асцита, билирубин <2 мг/дл, альбумин >3,5 г/дл. МНО (международное нормализованное отношение) <1,7, отсутствие энцефалопатии. Соответственно, стадия А по Child-Pugh может быть определена, как «хорошо компенсированное заболевание».

Специфические признаки гепатита С при большой талассемии

Хронический гепатит С у больных талассемией может протекать более тяжело из-за сопутствующей перегрузки железом и других сопутствующих вирусных инфекций (гепатит В, ВИЧ), а также из-за возможного инфицирования гепатитом С смешанных генотипов. Было выявлено, что железо и ГСВ инфекция являются независимыми, однако взаимно усиливающими факторами риска для развития фиброза печени и цирроза, с взаимным усиливающим воздействием (Angelucci, 2002). Соответственно, оказывается, что больные талассемией, особенно с плохим контролем перегрузки железом, сталкиваются с повышенным риском развития цирроза.

Диагноз и мониторинг

Тестирование антител

Этот анализ является наиболее ценным для скрининга крови и ее компонентов и выступает в качестве первичного анализа пациентов с хроническим необъяснимым повышением уровня сывороточной трансаминазы или тех пациентов, у которых подозревается наличие хронического заболевания печени. Подтверждающее тестирование проводится с использованием обнаружения ГСВ РНК с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) - текущего стандарта для подтверждения виремии. Уточнение генотипа и количества ГСВ РНК в сыворотке полезно только при определении типа инфекции и продолжительности лечения (см. ниже).

Биопсия печени при большой талассемии

Проведение биопсии печени до начала лечения необходимо для определения распространенности поражения печени, для принятия решения по терапии и для прогнозирования осложнений (Angelucci, 1995).

Лечение

Медицинская практика лечения гепатита стремительно изменяется, соответственно, его лечение у больных талассемией должно проводиться в тесном сотрудничестве со специалистами по заболеваниям печени.

Подобно пациентам без талассемии, лечение ВГС у больных талассемией направлено на устранение вируса, улучшение гистологии печении, снижение риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Отбор больных для терапии

Лечение следует проводить пациентам, которым поставлен диагноз острой ВГС инфекции и у которых через 12 недель после инфекционного воздействия или постановки диагноза сохраняется положительный сывороточный ВГС РНК (Sharara, 2006).

Назначение лечения хронического гепатита С традиционно основывается на одном из следующих моментов:

- подтвержденное наличие ВГС РНК
- умеренные – высокие уровни сывороточной аланинтрансферазы (АЛТ)
- аномальная гистология печени

Обнадеживающие результаты лечения ВГС при талассемии, более выраженное течение хронического гепатита С при этом заболевпании, означает, что наличие сывороточного ВГС РНК само по себе является достаточным фактором для принятия решения о лечении больных талассемией, если у них отсутствуют противопоказания для лечения или другие значительные сопутствующие заболевания.

Ответ на лечение

В зависимости от генотипа ВГС и нагрузки железом 40-80% пациентов с хроническим гепатитом С будут отвечать на

принятое в настоящее время стандартное лечение с применением пегилированного интерферона и рибавирина. Ответ определяется на основе высокочувствительного качественного ПЦР-анализа на ВГС РНК, проводимого через 24 недели после окончания лечения.

Ответы пациентов на лечение классифицируются следующим образом:

- Ранний вирусный ответ (РВО): определяется, как не обнаруживаемый ВГС РНК или снижение вирусной нагрузке >2-log через 12 недель лечения
- Ответ в конце лечения (ОКЛ): определяется, как отсутствие ВГС РНК в конце лечения
- Длительный вирусный ответ (ДВО): отсутствие ВГС РНК более 6 месяцев после окончания лечения. На практике это равнозначно устранению вируса ВГС
- Неотвечающие - недостаточно значительное снижение (определяется, как >2-log снижение по сравнению с начальным уровнем) ВГС РНК через 12 недель после терапии
- Рецидивирующие - повторное появление ВГС РНК после удовлетворительного окончания терапевтического ответа.

Мониторинговый ответ

В зависимости от вирусного генотипа ВГС в настоящее время рекомендуется определение биохимического (сывороточная аланинтрансфераза) и вирусологического (ВГС РНК) ответов через 4-12 недель терапии, и продолжение терапии в течение еще 12-24 недель для больных, у которых не был обнаружен ВГС РНК. Так как уровень аланинтрансферазы у больных талассемией может повыситься и по другим причинам (перегрузка железом, сопутствующие инфекции), ответ в процессе мониторинга основывается на вирусном ВГС РНК.

Прогнозирование плохих ответов на лечение

Негативные прогностические факторы для всех больных гепатитом С:

- Высокий начальный уровень ВГС РНК и отсутствие его раннего снижения (4-12 недель) после назначения и начала лечения
- 1-й или 4-й генотип ВГС
- Наличие связывающего фиброза или цирроза
- Другие сопутствующие вирусы (ВИЧ, вирус гепатита В)

Противоречивым аспектом в этом отношении является роль перегрузки железом.

Так как ни один начальный фактор не является специфически прогностическим в отношении успеха лечения или отсутствия его эффективности, проведение подерживающей терапии на основе факторов, предполагающих плохой ответ, является нежелательным. Вследствие возможной роли перегрузки железом в снижении вероятности успешного лечения гепатита С и других общих, хорошо известных клинических причин, перед назначением антивирусной терапии для пациентов с плохим контролем трансфузионного железа должна быть рассмотрена возможность и необходимость проведения эффективной хелатотерапии.

Лечебные режимы

Золотым стандартом является комбинированная терапия с применением пегиллированного интерферона и рибавирина. Пример алгоритма, используемого для лечения гепатита С представлен на рисунке 1.

Тип интерферона. Пегиллированный интерферон α-2а или α-2β, вводимый подкожно раз в неделю.

Продолжительность. 24 или 48 недель в зависимости от генотипа.

Побочные эффекты. К типичным побочным эффектам для большинства больных относятся гриппоподобные симптомы, бессонница, когнитивные изменения и изменения в настроении, особенно в первые две недели после начала приема интерферона. Во время проведения

Алгоритм лечения гепатита С

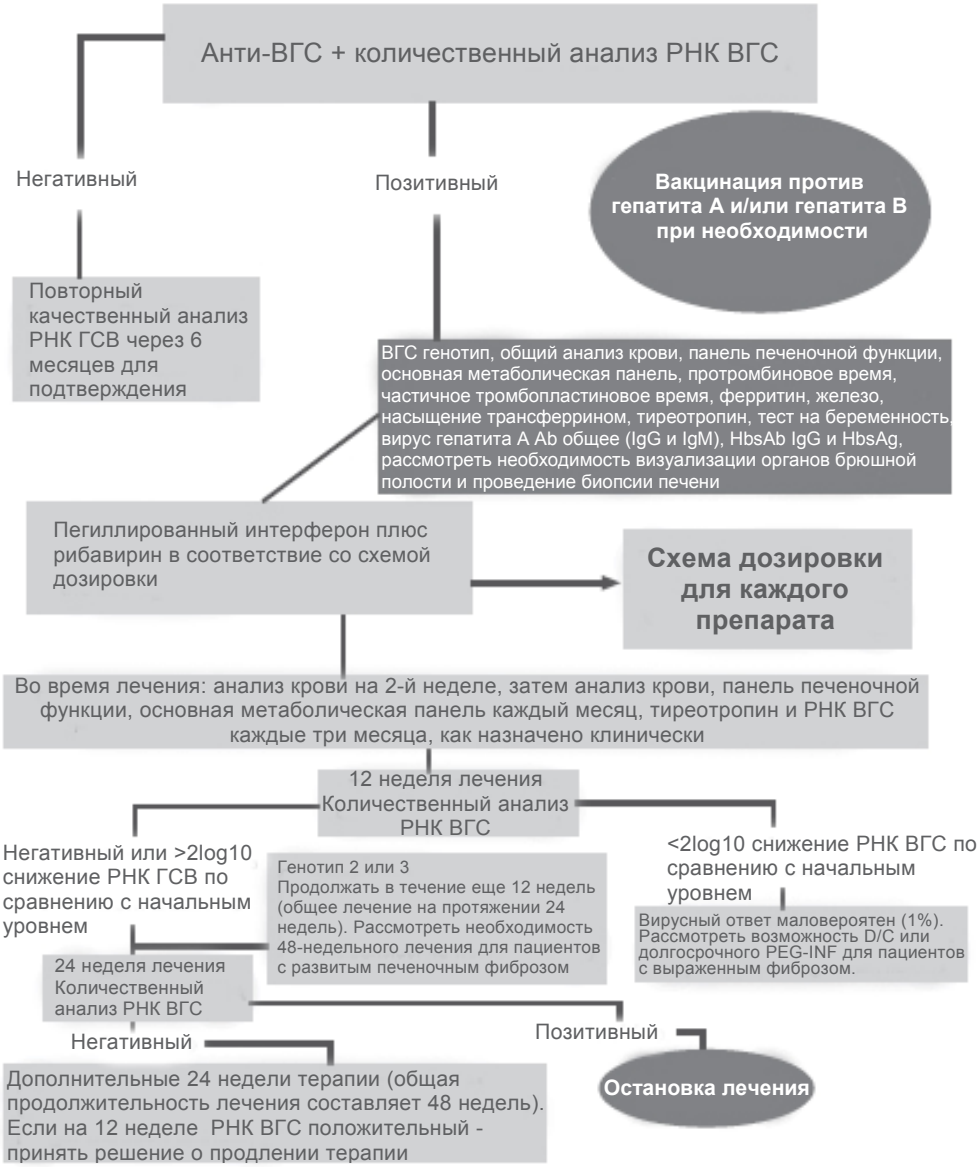


Рисунок 1

терапии интерфероном часто появляются зависимые от дозы нейтропения и тромбоцитопения. Особое внимание следует уделить этим осложнениям у больных талассемией с гиперспленизмом. Так как деферипрон и интерферон могут приводить к развитию нейтропении, имеются теоретические риски, связанные с их комбинированным применением, и эта комбинация должна назначаться с предостережениями и проводиться под тщательным мониторингом. Гипотиреоз является важным осложнением в интерфероновом лечении.

Во время лечения интерфероном у некоторых больных наблюдается обострение местных реакций на участке инфузий десферриоксамином. У больных талассемией, принимающих интерферон, также наблюдалось развитие сердечной недостаточности, и, соответственно, следует быть особенно внимательными к пациентам с предсуществующим сердечным заболеванием при назначении им интерферона.

Мониторинг побочных эффектов. Для пациентов, принимающих интереферон, обязательным является тщательный мониторинг гипотиреоза, а тестирование функции щитовидной железы и анализ наличия антитироидных антител должны проводиться после назначения терапии. Также необходим регулярный мониторинг анализа крови для выявления нейтропении или тромбоцитопении. Вопрос прекращение лечния следует рассматривать в том случае, если абсолютное количество нейтрофилов падает ниже 1000.

Рибавирин является нуклеозидным (гуанозин) аналогом, хорошо абсорбирующимся перорально, и, как правило, принимаемым в дозах 800-1200 мг/д. Сам по себе он ограничивает антивирусную активность при гепатите С, однако при комбинированной терапии с интерфероном он вызывает значительное повышение устойчивых уровней ответа по сравнению с самостоятельным применением интерферона.

Побочные эффекты. Гемолиз встречается у большинства пациентов без талассемии с понижением гемоглобина на 10-20 % по сравнению с начальным уровнем.

При большой талассемии это может сопровождаться более выраженным гемолизом и повышением потребности в гемотрансфузиях на 30%, что требует осторожной корректировки межтрансфузионных интервалов и интенсификации железохелатирующей терапии (Li, 2002; Ignati, 2005).

Важно отметить, что снижение дозы рибавирина приводит к устойчивому низкому вирусному ответу и, соответственно, рекомендуется, чтобы для компенсации рибавирин-ассоциированного гемолиза корректировались трансфузионно-хелирующие потребности, а не измененялись рекомендованные дозы рибавирина (Ignati, 2005).

Продолжительность лечения и мониторинг вирусной нагрузки в первую очередь, зависит от генотипа ВГС. Для генотипов 1 или 4 лечение проводится в течение 48 недель при условии наличия положительного раннего вирусного ответа через 12 недель. При отсутствии раннего вирусного ответа лечение, как правило, приостанавливают, и рассматриваются дальнейшие терапевтические возможности.

Этот поход был утвержден для больных талассемией, когда ДВО составлял 64% среди пациентов, инфицированных генотипом 1 и 4 и среди тех больных, у которых отмечалась необнаруживаемая РНК ВГС через 12 недель лечения (Ignati, 2005). Для генотипов 2 или 3 лечение ограничено 24 неделями. С учетом высокого уровня ДВО при генотипах 2 и 3, достигающего 80%, 12-недельное определение вирусной нагрузки, как правило, не является необходимым.

Терапевтические возможности для пациентов с отсутствием ответа Такие возможности четко не установлены и на текущий момент рассматриваются в качестве экспериментального аспекта. Возможность второго экстренного лечения может быть рассмотрена для больных с тяжелым фиброзом, обнаруженным при биопсии печени.

Лечение специальных групп больных

Проведение консультаций с врачом, имеющим опыт лечения заболеваний печени, является исключительно важным аспектом в процессе клинического лечения следующих групп больных:

- дети
- больные циррозом
- иммунодепрессивные пациенты
- беременные
- пациенты с острым гепатитом С

Профилактика

Вакцина или иммуноглобулин для профилактики гепатита С на сегодняшний день отсутствуют. Для снижения риска не парентеральной передачи инфекции сделаны следующие рекомендации.

Риск передачи инфекции половым путем в целом достаточно низкий. Однако имеются некоторые данные, на основании которых рекомендуется: больные должны посодействовать тому, чтобы их половой партнер прошел анализ на гепатит С, а также следует поощрять безопасный секс.

Общие меры, такие как отказ от общего использования зубных щеток, бритв и т.д. рекомендуются для предотвращения передачи инфекции членам семьи. Однако риск передачи является низким, и специальные меры, такие, как отдельные полотенца и столовые принадлежности, вероятно, являются излишними.

Вирус гепатита В (ВГБ)

Распространенность

Стратегии вакцинации, скрининг донорской крови на HbsAg и другие меры общественного здравоохранения привели к значительному снижению инфекции гепатита В в большинстве стран Европы и Северной Америки, а также в других частях мира. Гепатит В, несмотря на это, остается значительной медицинской проблемой, преимущественно для развивающихся стран.

При большой талассемии положительные результаты HbsAg колеблятся <1% до >20%, и инфицирование гепатитом В является основной причиной хронического заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы у больных талассемией во многих регионах развивающегося мира.

Клиническая значимость маркеров ВГБ

Несмотря на доступность хороших скрининговых тестов для выявления гепатита В, интерпретация результатов может быть трудной или недостоверной.

- **Острая инфекция**. HBsAg является надежным маркером (может присутствовать на протяжение 4-5 месяцев). HBeAg также временно присутствует (1-3 месяца). Анти-HBc IgM - наиболее надежный тест для диагностики острой ВГБ инфекции.

- **Хроническая инфекция** (манифестный носитель) характеризуется наличием HBsAg и анти-HBc в крови (как правило, в сопровождении HbeAg или анти – Hbe). В соответствии с международными определениями манифестные носители могут быть классифицированы, как:

  - **активные носители** идентифицируются наличием HBeAg или анти-HBe и вирусной нагрузкой >=5 log10 копий/мл (хотя другие приводят цифру >=4 log10 копий/мл), что соответствует приблизительно 17200 IU/ml согласно наиболее современным стандартизациям. В большинстве случаев активного носительства развивается заболевание печени

• **неактивные носители** характеризуются устойчивым нормальным уровнем трансаминазы у анти-HBe-позитивных субъектов, сопровождающимся уровнями виремии ниже предельных значения (<=5 log10) и периодически с IgM анти-HBc <0,2 IMx-Index. У большинства таких субъектов результаты гистологических анализов не показывают серьезного заболевания печени (некровоспалительная активность <4 HAI), тогда как иногда можно наблюдать признаки хронического (иногда даже цирротического) заболевания, которое становится скрытым самопроизвольно или благодаря влиянию антивирусного лечения

- предшествующая инфекция: наличие анти-Hbc антител ± анти-Hbs указывает на предшествующую инфекцию. В особых обстоятельствах, как, например, при глубокой иммунодепрессии (трансплантация кроветворных стволовых клеток), была обнаружена возможность реактивации ВГБ после предшествующего инфицирования. Эта категория пациентов, соответственно, также определяется, как потенциально скрытые носители (Marzano, 2007).

- вакцинация: наличие HBsAg антител (при отсутствии анти-HBc) свидетельствует о вакцинации.

Больных талассемией следует проверять на все серологические маркеры гепатита В и классифицировать в соответствие с таблицей 1, которая представляет собой список возможных интерпретаций результатов скрининга.

Естественное течение болезни

Острый гепатит. Это наиболее распространенное проявление заболевания, с инкубационным периодом 4-20 недель. Степень тяжести варьируется; иктерическому периоду обычно предшествуют продромальные боли с артралгией и крапивницей. Прогрессия до быстроразвивающейся недостаточности печени встречается крайне редко (≤1%). Острый гепатит В обычно лечится самостоятельной поддерживающей терапией.

Прогрессия до хронического гепатита В
Происходит у 5-10% здоровых взрослых и у 90% новорожденных. Острый иктерический гепатит В у взрослых редко переходит в хроническую форму - такое случается менее чем в 2% случаев. Для пациентов с хроническим В инфекционным гепатитом сопутствующее инфицирование гепатитом С может повысить тяжесть и уровень прогрессии заболевания печени.

Цирроз случается на уровне 1-2,2% в год. Нагрузка железом при талассемии, как и сопутствующая инфекция ВГБ, может повысить риск.

Гепатоцеллюлярная карцинома
является давно признанным осложнением хронического В инфекционного гепатита.

Тест	Результаты	Интерпретация	Рекомендации
HbsAg анти-HBc анти-HBs	- -	Устойчивый к инфекциям / не подвержен воздействию вирусов	Рассмотреть вакцинацию
HbsAg анти-HBc	+ + или -	Острая или хроническая инфекция	Дальнейшая оценка
HBsAg анти -HBc анти -HBs анти-HBeAg	- +/- + -	Разрешение предшествующей инфекции	
HbsAg анти -HBc анти -HBs анти -HBeAg	- +/- - -	Прошлая инфекция* - потенциальный скрытый носитель	
HBsAg anti-HBc anti-HBs HBeAg	+ + - +	Носитель с хронической инфекцией (если HBsAg+ на протяжении 6 месяцев и более) Высоко инфекционный	Дальнейшая оценка, включая уровни ВГБ-ДНК
HBsAg анти-HBc анти -HBs HbeAg анти -HBe	- - + - -	Носитель с хронической инфекцией (если HBsAg+ на протяжении 6 месяцев и более)	Дальнейшая оценка, включая уровни ВГБ-ДНК
HbsAg анти -HBc анти -HBs HbeAg анти-HBeAg	- - + - -	Иммунизация без инфицирования	

* Другие интерпретации включают:

1. Выздоровление от острой ВГБ инфекции, с потерей HbsAg, однако при наличии анти-HBs (период окна).
2. Иммунитет к ВГБ, однако анти-HBs никогда не появляются или падают ниже уровня обнаружения.
3. Хроническая ВГБ инфекция с неопределяемыми сывороточными уровнями HBsAg.
4. Ложнопозитивный анти-HBc с подозрением на ВГБ инфекцию.

* Интерпретации 2 и 4 являются наиболее широко распространенными толкованиями данной серологической структуры.

Таблица 1. Возможные интерпретации результатов скрининга гепатита В

Профилактика

Вакцинация. Все впервые диагностированные пациенты с β-талассемией должны пройти вакцинацию против гепатита В. Для выработки антител у 95% нормальных лиц требуется проведение трех инъекций (в месяцы 0, 1 и 6). Вакцина является неэффективной для пациентов, уже инфицированных гепатитом В.

Для пациентов, которые подверглись воздействию зараженной крови, гипериммунный глобулин может ограничить риск острой инфекции.

Профилактика вертикальной передачи инфекции

Передача гепатита В от матери новорожденному происходит в перинатальный период. Риск инфицирования составляет 26-40%, если мать HbeAg -положительная. Беременные женщины с острым гепатитом В передают вирус в 70% случаях, если инфекция происходит в третьем триместре, и в 90% случаев в течение 8 первых дней после родов.

Меры по профилактике вертикальной передачи инфекции заключаются во введении вакцины гепатита В и иммуноглобулина гепатита В новорожденным в течении 12 часов после родов носителем. Это приводит к более чем, 90%-ному снижению риска передачи инфекции.

В отличие от гепатита С, гепатит В легко передается половым путем и в процессе личного контакта. Соответственно, ближайшим родственникам пациентов и их сексуальным партнерам необходимо предоставить подробные рекомендации и провести их иммунизацию.

Общий обзор терапии HBV 2007

(Ежегодный обзор гепатита 2007
веб-сайт:
http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates)

Первичной целью терапии хронического гепатита В (ХГВ) является долгосрочное подавление сывороточного ДНК ВГВ, который, в свою очередь, снижает развитие цирроза, печеночной нендостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые ожидаемые результаты в определении эффективности терапии включают подавление сывороточного ДНК ВГВ до низких и желательно необнаруживаемых уровней, нормализацию уровней аланинтрансферазы, гистологическое улучшение, HbeAg - сероконверсию у HBeAg-положительных пациентов и относительно редкие явления HBsAg - сероконверсии.

Информация, изложенная ниже, получена из терапевтического алгоритма США, руководств AASLD*, EASL**, and APASL***, согласно которым предпочтительные текущие терапевтические возможности монотерапии первой линии включают применение адефовира, энтекавира и пегилированного интерферона, который практически полностью заместил стандартный инетрферон альфа-2b.

Ламивудин и телбивудин не относятся к предпочтительным препаратам первой линии в большинстве популяций из-за высокого уровня резистентности.

Последние тенденции включают лечение пациентов с любым повышением ДНК ВГВ с компенсированным или декомпенсированным циррозом. Комбинированная терапия с аналогами нуклеоз(т)идов также широко применяется сейчас для лечения пациентов с циррозом, а также пациентов с ВГВ - и ВИЧ - сопутствующей инфекцией или пациентов, которые подверглись трансплантации костного мозга после ВГВ инфекции.

* AASLD - Американская ассоциация исследований заболеваний печени
** EASL - Европейская ассоциация исследований заболеваний печени
*** APASL - Азиатско-Тихоокеанская ассоциация исследований заболеваний печени

Общий обзор. Выводы для клинической практики

Ключевые рекомендации на основе обновленного терапевтического руководства для лечения хронического гепатита В:

- Лечение пациентам с HBeAg-положительным хроническим гепатитом следует назначать, когда сывороточные уровни ДНК ВГВ составляют ≥20000 IU/mL и уровни аланин трансферазы повышаются практически вдвое.

- Лечение пациентам с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом следует назначать, когда сывороточные уровни ДНК ВГВ составляют ≥20000 IU/mL и уровни АЛТ повышаются.

- Следует более широко применять тестирование на определение генотипа. Определение генотипа может быть полезным для прогнозирования течения болезни. Например, генотип С ВГВ сопровождается более тяжелой болезнью и более высокими уровнями HCC, чем генотип В среди азиатов. Для пациентов, в отношении которых рассматривается необходимость проведения терапии с применением пегиллированных интерферонов, знание генотипа полезно для прогнозирования ответа на терапию: генотип А ВГВ будет отвечать лучше, чем генотип D (широко распространенные генотипы среди белой расы), а генотип В будет отвечать лучше, чем генотип С (распространенные генотипы среди азиатов).

- Всем пациентам с хроническим гепатитом В и циррозом с уровнями ДНК ВГВ ≥2000 IU/mL необходимо проводить лечение. Кроме этого целесообразным может быть лечение всех пациентов с циррозом и виремией вне зависимости от уровней ДНК ВГВ, особенно, если уровни аланин трансферазы повышены. Предварительные признаки также поддерживают применение комбинации нуклеоз(т)идных агентов для таких пациентов, и терапию следует применять долгосрочно, даже после HBeAg - сероконверсии HBeAg-положительных пациентов.

- Уровни генотипической резистентности при долгосрочной терапии являются высокими для ламивудина (70% через 4-5 лет), немного ниже для телбивудина (21,6% у HBe-Ag – положительных и 8,6% у HBeAg-отрицательных пациентов во второй год), умеренные для адефовира (30% через 5 лет терапии у HBe-Ag- отрицательных пациентов), и низкие для энтекавира у нуклеозид-наивных пациентов (<1% в четвертый год), однако более высокие – у ламивудин-резистентных пациентов (~42% в четвертый год). Оральные препараты с высоким генетическим барьером резистентности и/или высоким потенциалом в целом являются более предпочтительными для снижения вероятности резистентности. Терапия с применением интерферона и пегинтерферона не сопровождалась развитием резистентности.

- Потенциальное будущее лечение хронического гепатита В включает пегиллированный интерферон и другие нуклеоз(т)идные аналоги, в особенности тенофовир, который сейчас проходит завершающий этап исследований и показывает высокий потенциал и низкие уровни резистентности. Роль комбинированной терапии возрастает, преимущественно, для снижения уровня резистентности при долгосрочной терапии.

Примеры терапевтических алгоритмов для специфических групп с ВГВ инфекцией

Рекомендации по терапевтическому алгоритму США для лечения HBeAg-положительных или HBeAg-отрицательных больных с циррозом

- ДНК ВГВ <2000 IU/mL и компенсированный цирроз:
  - можно выбирать лечение или наблюдение;
  - предпочтительные препараты – адефовир или энтекавир; возможно применение пегиллированного интерферона альфа-2а на ранних стадиях хорошо компенсированного цирроза.

- ДНК ВГВ ≥2000 IU/mL и компенсированный цирроз:
  - лечение: варианты для терапии первой линии - адефовир или энтекавир;
  - требуется долгосрочное лечение и может быть предпочтительной комбинированная терапия (адефовир или энтекавир плюс ламивудин или энтекавир).

- ДНК ВГВ <200 IU/mL или >=200 IU/mL и декомпенсированный цирроз:
  - комбинированная терапия является более предпочтительной (адефовир или энтекавир плюс ламивудин или энтекавир);
  - требуется долгосрочное лечение;
  - лист-ожидания для трансплантации печени.

Ссылки: Ежегодный обзор гепатита 2007 website:http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates

Руководство Американской ассоциации исследований заболеваний печени по лечению хронического гепатита В у пациентов с компенсированным циррозом, 2007

- Кого лечить:
  - HBeAg положительных или отрицательных пациентов;
  - Пациентов с HBV DNA >2000 IU/mL; уровень АЛТ не установлен;
  - Изучить возможности лечения, если уровень АЛТ повышен у пациентов с ДНК ВГВ <2000 IU/mL ;
  - Наблюдать ВГВ-ДНК отрицательных пациентов.

- Препараты выбора:
  - предпочтительнее дефовир или энтекавир.

Ссылка: Общий обзор гепатита 2007 на веб-сайте:
http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates

Руководство Американской ассоциации исследований заболеваний печени по лечению хронического гепатита В у пациентов с декомпенсированным циррозом, 2007

- Кого лечить
  - HBeAg - положительных пациентов с любыми уровнями ВГВ-ДНК.

- Препараты выбора
  - предпочтительные: комбинация ламивудина или телбивудина плюс адефовир или монотерапия с энетекавиром (интерфероны противопоказаны).

- Продолжительность терапии
  - долгосрочная.

- Другие рекомендации
  - обратиться к трансплантации.

Ссылка: Общий обзор гепатита 2007 website:http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates

Потенциальное лечение резистентности к антивирусным препаратам при лечении гепатита В

Тип резистентности	Стратегия
Ламивудин	Продолжать прием ламивудина и добавить адефовир (предпочтительнее по сравнению с переходом на адефовир) или тенофовир Перейти на эмитрицитабин/тенофовир*
Адефовир	Продолжать прием адефовира и добавить ламивудин или телбивудин (предпочтительнее по сравнению с переходом на ламивудин или телбивудин). Перейти на или добавить энтекавир (при отсутствии предшествующей резистентности к ламивудину). Перейти на эмтрицитабин/тенофовир*
Энтекавир	Перейти на или добавить адефовир или тенофовир*
Телбивудин	Продолжать прием телбивудина и добавить адефовир или тенофовир* Перейти на эмтрицитабин/тенофовир*

*Не утверждено Федеральным департаментом лекарственных препаратов для лечения гепатита В

Ссылки: Общий обзор гепатита 2007 на веб-сайте: http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates

Преимущества и недостатки текущих лечебных режимов хронического гепатита В		
Препарат	Преимущества	Недостатки
Интерферон альфа – 2b	Снижение уровня HbsAg Короткая продолжительность терапии Отсутствие резистентности к препарату	Парентеральное введение Частые неблагоприятные эффекты
Ламивудин	Оральный прием Отличная толерантность Применение на последних этапах заболевания печени Применение в случае неэффективности адефовира	Распространена резистентность к препарату (около 20%/год и до 70% через 4-5 лет терапии)
Адефовир	Оральный прием Отличная толерантность Применение на последних этапах заболевания печени Применение в случае неэффективности Ламивудина	24-48-недельный ВГВ ответ менее сильный, чем при применении энтекавира и телбивудина Резистентность к препарату поздняя и менее распространена, чем при применении ламивудина, но более распространена по сравнению с энтекавиром при проведении продолжительной терапии (0% в первый год, 3% во второй год, 11% в третий год, 19% в четвертый год, и 30% в пятый год терапии HBeAg-отрицательных пациентов)
Энтекавир	Пероральный прием Отличная толерантность Высокий потенциал для понижения уровней ДНК ВГВ Применение при неэффективности Адефовира	Резистентность к препарату: редко у нуклеозид-наивных родителей (оцененный на уровне < 1% в четверты год), однако распространена у пациентов с резистентностью к ламивудину(оцененная на уровне 6% в в первый год, 14% во второй год, 33% в третий год и 42% в четвертый год)
Пегилированный нтерферон	Снижение HbsAg Фиксированная продолжительность лечения Отсутствие резистентности к препарату	Парентеральный примем Частые неблагоприятные побочные эффекты, однако реже, чем при применении рекомбинантного стандартного интерферона
Телбивудин	Пероральное введение Отличная толерантность Высокий потенциал для снижения уровня ДНК ВГВ	Резистентность к препаратам: средние уровни резистентности к препарату у не получавших лечение пациентов (5,0% в первый год, и 21,6% во второй год у HBeAg-положительных пациентов и 8,6% во второй год у HBeAg-отрицательных пациентов)
Ссылка: Общий обзор гепатита 2007-Emmet B. Keeffee, на веб-сайте: http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates		

Авторы этой книги предприняли попытку предоставить читателям существенную информацию по лечению хронических гепатитов В и С. Однако лечение этих заболеваний должно проводиться совместно со специалистом гепатологом.

Инфекции при большой талассемии

Инфекции являются второй наиболее распространенной причиной смерти при большой талассемии. Клиницисты, которые принимают участие в оказание помощи при талассемии, должны быть осведомлены в полной мере об этом риске и важности любого вмешательства, которое может его ограничить (Rahav, Volach et al., 2006). Однако весь медицинский и сестринский персонал, включая тех, кто менее всех контактирует с пациентами с талассемией, должны быть одинаково хорошо осведомлены об этом, как и сами пациенты. Общий обзор основных влияний инфекций при талассемии и их практических последствий представлены в таблице 1 (см. также таблицу 2 для более обширной информации по инфекциям, переносимым с перелитой кровью).

	Пере-дача с кровью	Соотношение по степени тяжести				Ориентиры для практического лечения			
		Анемия	Спленэктомия	Перегрузка железом	Хела-тирование железа	Доступные вакцины	Чувствительность к широкому спектру антибиотиков	Отложенное хелатирование, если ожидается	Заметки
Парвовирус B19	++	+++	-	-	-	Нет	-	Нет	Беременность
HIV	+++	+-	+?	+	-	Нет	-	Нет	
HBV	+++	-	-	+?	-	Да	-	Нет	
HCV	+++	-	-	++	-	Нет	-	Нет	
CMV	++	+	-	?	-	Нет	-	Нет	Трансплантация стволовых клеток
Streptococcus pneumoniae	-	+?	+++	-	-	Да	Да	Да	
Meningococcus	-	-	+++	-	-	Да	Да	Да	
Hemophilus Influenzae	-	-	+++	-	-	Да	Да	Да	
Klebsiella	-	+	-	+	-	Нет	Да	Да	
Pseudomonas	-	+	++	+	-	Нет	Да	Да	
Vibrio vulnificus	-	+	-	+	-	Нет	Да	Да	
Escherichia coli	-	+	-	+	-	Нет	Да	Да	
Salmonella	-	+	+	+	-	Нет	Да	Да	
Yersinia enterocolitica	+	-	-	+++	+++	Нет	Нет	Да	Десфеориоксамин
Mucor species	-	-	-	++	++	Нет	Нет	Да	Десфериоксамин иммунодпрессия
Pythium insidiosum	-	++	+++	++	-	Да	Нет	Да?	Сельское хозяйство

Таблица 1. Общий обзор основных влияний инфекций при талассемии и их практических последствий

Не следует рассматривать любого пациента с большой талассемией, как человека с дефицитом иммунитета, особенно, если его заболевание хорошо компенсировано лечением. С другой стороны, при талассемии описаны многие изменения иммунной системы организма - снижение количества нейтрофилов, изменения количества и функционирования клеток – естественных киллеров, повышение количества и функционирования CD8 супрессорных клеток, распространенность макрофагов, хемотаксис и фагацитоз и продуцирование гамма интерферона.

Даже при отсутствии любых подтвержденных данных о прямой взаимосвязи между данными изменениями и развитием серьезных инфекций при талассемии, лечащие врачи на основании клинических наблюдений и практики признают, что некоторые факторы, связанные с данным заболеванием, его осложнениями и лечением, могут содействовать развитию или усиливать тяжесть инфекций.

При подозрении на инфицирование, ее основными причинами, требующими рассмотрение, являются:

- Спленэктомия;
- Передача патогенов при гемотрансфузии;
- Перегрузка железом;
- Хелатирование железа.

Спленэктомия

Основным долгосрочным риском после проведения спленэктомии является генерализированный сепсис.

В более ранних исследованиях уровень риска сепсиса после проведения спленэктомии при большой талассемии повышался более чем в 30 раз по сравнению с нормальной популяцией (Singer, 1973). Современные профилактические меры (см. ниже) снизили этот риск, однако общее влияние данных мер не полностью установлено.

Патогенами, которые наиболее часто сопровождают сепсис после проведения спленэктомии, являются инкапсулированные организмы, в частности:

- *Streptococcus pneumoniae* (являются причиной более 75% задокументированных бактериальных инфекций у аспленических пациентов);
- *Haemophilus influenzae*;
- *Neisseria meningitides*.

Инфицирование грамотрицательными палочковидными бактериями, в частности, кишечной палочкой Escherichia coli, разновидностями клебсиеллы Klebsiella species (например, пневмония) и Pseudomonas aeroginosa, с повышенной частотой встречается у аспленических пациентов и часто сопровождается повышенной смертностью. Другие грамотрицательные организмы также были тесно связаны с сепсисом после проведения спленэктомии.

Протозойные инфекции вследствие заражения Babesia были связаны с внезапным гемолитическим фебрильным состоянием у спленэктомированных больных, а малярия неоднократно отмечалась, как более тяжелая инфекция для аспленических пациентов с повышенным риском смертельного исхода (Boone and Watters, 1995) (информация об инфекциях, переносимых через кровь приведена в таблице 2).

Перегрузка железом

Роль нагрузки железом в предрасположенности к инфекциям до сих пор полностью не установлена клиническими исследованиями. Однако очевидно, что отмечается большая патогенность различных микроорганизмов при наличии перегрузки железом.

Лучше всего описана связь между бактериальными инфекциями, железом и хелаторами железа в случае Yersinia enterocolitica (см. ниже).

Многие другие организмы, как, например, разновидности Klebsiella, Escherichia coli, Streptococcus pneumonia, Pseudomonas aeroginosa, Legionella pneumophila и Listeria monocytogenes показали повышение вирулентности при избытке железа. С другой стороны, фагоцитарная активность, проверенная ин витро, у больных талассемией с перегрузкой железом, нарушена в отличие от лиц без талассемии.

Некоторые наблюдения в естественных условиях указывают на то, что заражения инфекциями более частые или тяжелые у пациентов с перегрузкой железом, связанной с наследственным гемахроматозом или с трансуфзиями, как при талассемии. Также был обнаружена роль перегрузки железом в усилении мукоромикоза у пациентов, прошедших трансплантацию костного мозга.

Хелаторы железа

Потенциальный риск натуральных сидерофоров, содержашихся в дефероксамине, состоит в том, что они могут использоваться микроорганизмами, как источник железа, и соответственно, последние могут становиться более вирулетными. Это было продемонстрировано ин витро и ин виво для *Yersinia enterocolitica*, которая имеет рецепторы на внешней мембране, эффективно связывающие ферриоксамин.

Явная связь между мукоромикозом и десфериоксамином была задокументирована у гемодиализных пациентов, однако среди больных талассемией были выявлены только отдельные такие случаи. Подобные наблюдение были задокументированы для инфекций *Rhizopus.*

Специфические инфекции

Вирусные инфекции

Парвовирус человека B-19 (HPV B19)

Парвовирус B-19 является широко распространенным патогеном, который может вызывать широкий диапазон клинических проявлений: инфекционная эритема или пятая болезнь у детей, от легких до тяжелых апластических кризов и миокардит. Во время беременности тяжелая зародышевая анемия и миокардит могут привести к смертельной неиммунной водянке плода.
У пациентов с уже укороченной продолжительностью жизни эритроцитов (15-20 дней) вместе с анемией вследствие таких гематологических нарушений, как сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия и талассемия, инфекция B-19 может приводить к острой, угрожающей жизни красноклеточной аплазии, обычно называемой «транзиторным апластическим кризом». Прекращение эритропоэза длится 5-7 дней и гематологически осложняется хронической гемолитической анемией. Состояние характеризуется:

- Падением в различной степени уровня гемоглобина;
- Исчезновением ретикулоцитов из периферической крови (<0.2%);
- Фактическим отсутствием клеток - предшественников эритроцитов в костном мозге в начале криза;
- B-19 ДНК виремией.

После излечения от острой B-19 инфекции больные, как правило, обладают иммунитетом по отношению к последующим инфекциям этого возбудителя. Если пациенты иммунодепрессивны (например, прошедшие трансплантацию или ВИЧ-инфицированные) и не могут закреплять эффективный ответ антител на данный вирус, инфекция может быть незатухающей и симулировать или провоцировать аутоиммунные воспалительные нарушения.

B-19 может передаваться респираторным путем или дериватами крови.
Распространенность B-19 инфицированных лиц с обнаруживаемыми устойчивыми уровнями B-19 ДНК, несмотря на наличие специфического IgG, составляет 1% среди доноров крови. Соответствующий риск инфицирования оценивается между 1/625 и 1/50000 в зависимости от ряда факторов (включая, способ обнаружения, сезонные вспышки, B-19 ДНК нагрузка донора и сопутствующее наличие B-19 IgG антител) (Lefrere, Maniez-Montreuil et al., 2006). На сегодняшний день не существует общих правил для предотвращения передачи B-19 через кровь в популяции с высокой степенью риска, включая больных большой талассемией.

Лечение острого В-19 криза включает тщательный мониторинг и адекватную корректировку трансфузий. При хроническом заболевании полезным может быть прием иммуноглобулинов.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Риск инфицирования, связанный с переливаниями крови

Хотя чувствительные и специфические лабораторные серологические тесты стали доступными вскоре после открытия и описания ВИЧ, ряд больных талассемией, которые получали переливания крови до скрининга на ВИЧ, были инфицированы. Множество пациентов также до сих пор инфицируются в странах, где не применяются эффективные профилактические меры для безопасности крови, включая отбор доноров крови и тестирование.

Распространенность ВИЧ инфекции среди больных талассемией значительно различается во всем мире, колеблясь в диапазоне от <1% до >20%. В Италии, например, распространенность на сегодняшний день составляет 1,7%, а на Кипре 0,17%. Уровень ВИЧ инфекции, как и в случае с другими инфекциями среди пациентов, получающих трансфузии, зависит от времени начала и качества политики общественного здравоохранения, имеющего отношение к данной проблеме, а также локальной распространенности гемотрансфузионных патогенов.

Применяя стандартные профилактические процедуры возможно удерживать риск передачи ВИЧ на очень низком уровне; с применением наиболее чувствительных скрининговых мероприятий возможно еще больше снизить данный риск.

Течение болезни

При отсутствии лечения медианное время от сероконверсии ВИЧ до начала СПИДа у больных, получивших трансфузии составляет приблизительно 7-11 лет. Факторами, влияющими на прогрессирование заболевания, являются симптоматические первичные инфекции, возраст инфицирования и вирусная нагрузка (ВИЧ1-ДНК концентрация в плазме).

Лечение ВИЧ при талассемии

Изложение подробного отчета о лечении и мониторинге ВИЧ больных не является целью данного издания. Больным талассемией, у которых обнаружена ВИЧ инфекция, должно проводиться лечение в сотрудничестве с отделением инфекционных болезней, имеющим опыт лечения ВИЧ. Прогресс, достигнутый в медикаментозном лечении СПИДа, коренным образом изменил медицинское обслуживание больных: стратегия, направленная на подготовку пациентов к смерти, была заменена стратегией, ориентированной на их лечение, которое может полностью контролировать заболевание. Однако оценка лучшего – наиболее дорогостоящего – лечения будет зависеть от местных условий.

Специальные замечания в отношении ВИЧ инфекции при талассемии

Хотя антиретровирусная терапия, которая назначается больным большой талассемией, основана на одинаковых общих руководящих принципах, применяемых при лечении других инфицированных пациентов без талассемии, такие ее побочные эффекты, как эндокринная дисфункция или диабет, могут быть более серьезными.

Вирусы	
оболочечные	HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II CMV, HHV-6, HHV-8, EBV HBV, HCV, HGV
необолочечные	HAV; parvo B19, TTV
Бактерии	
Грамположительные	Staphylococcus epidermidis Staphulococcus aureus Coagulase negative stachylococci Streptococcus viridans Enterococcal species Bacillus cereus
Грамотрицательные	Yersinia enterocolitica Pseudomonas fluorescens Salmonella enteritidis Citrobacter freundii Serratia marcescens Enterobacter cloacae Coliform bacteria Flavobacterium species
Протозоа	
Plasmodium vivax Plasmodium falciparum Plasmodium malarias Plasmodium ovale	Trypanosoma cruci Babesia microti Toxoplasma gondii Leishmania donovani
Другие	
Treponema pallidum Prions	

Аббревиатуры таблицы 2:

HIV - Вирус иммунодефицита человека, HTLV - вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы человека; CMV - цитомегаловирус, HHV - вирус герпеса человека; EBV - вирус Эпштейна – Барра; HBV - вирус гепатита В; HCV - вирус гепатита С; parvo B19 - парвовирус B19; TTV - трансфузионно-трансмиссивный вирус.

Ссылка: A. Modell, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern, Switzerland 2000.

Таблица 2. Патогены, передаваемые с переливаемой кровью

Общепризнанным является тот факт, что статус содержания железа у пациента влияет на исход ВИЧ-1 инфекции. У ВИЧ инфицированных больных большой талассемией развитие ВИЧ проходило значительно быстрее у пациентов с низким уровнем хелатирования с применением дефероксамина и высокой концентрацией сывороточного ферритина. У хелаторов железа, в основном, деферипрона, в лабораторных условиях были выявлены интересные антивирусные свойства, однако доказательства их прямого антивирусного действия до сих пор отсутствуют. Соответственно, рекомендуется вести оптимальный контроль перегрузки железом хелаторами железа для ВИЧ положительных больных талассемией, а при выборе хелаторов учитывать вышеуказанные данные и индивидуальные потребности. По причине повышенного риска нейтропении деферипрон следует применять с осторожностью в таких случаях.

Так как прямые подтверждения того, что спленэктомия способствует прогрессии ВИЧ инфекции отсутствуют, решение для проведения спленэктомии для ВИЧ положительного больного талассемией должно приниматься с чрезвычайной осторожностью. Особое беспокойство вызывает устранение важной фракции Т-клеток и потенциальная генерализированная инфекция у пациентов с иммунодефицитом.

Цитомегаловирус (ЦМВ) человека

Связанный с трансфузиями цитомегаловирус имеет широкий клинический спектр. У иммунокомпетентного пациента – хозяина, как правило, он субклинический и может проявиться, как инфекционный мононуклеарно-подобный синдром. Однако у иммунодепрессивного хозяина - такого, как реципиента трансплантата костного мозга или органа тела - инфекция цитомегаловируса представляет собой одну из наиболее важных, основных причин заболеваемости и смертности.

В отличие от случаев с другими инфекционными агентами наличие сывороточных антител ЦМВ IgG не предотвращает заражение. Установлено, что около 2-12% анти-ЦМВ положительных здоровых доноров являются инфицированными, т.е. они могут переносить данный вирус.

Расширение применения трансплантации костного мозга в качестве лечения талассемии требует особого внимания к серологическому статусу ЦМВ. Профилактика передачи инфекции через компоненты и препараты крови эффективно достигается использованием анти-ЦМВ отрицательного донорства, однако эта политика может применяться только в специальных условиях, таких, как трансплантация стволовых клеток, так как исключение ЦМВ положительных доноров (50-75% взрослого населения являются анти-ЦМВ человека положительными) значительно повлияет на национальный пул кровоснабжения. Так как ЦМВ является вирусом, связанным с лейкоцитами, широкое применение фильтрации лейкоцитов, рекомендованное всем больным талассемией в последнее время вне зависимости от их патологического состояния является эффективной профилактической мерой.

Бактериальные инфекции

Yersinia enterocolitica

Механизм инфицирования

Yersinia чаще всего передается через потребление зараженной пищи, мяса, молока или воды, хотя она является симбионтом у здоровых лиц. В редких случаях она становится патогенной, проходя через интестинальную мембрану и провоцируя угрожающие жизни инфекции. Наиболее известными факторами, предрасполагающими организм к патогенности является доступность

большого количества железа, как в случае с тяжело перегруженными железом пациентами или в случае с пациентами, которые подвергались хелатированию с применением десфериоксамина (Vento, Cainelli and Cezario, 2006), как описано выше.

Связанная с переливаниями крови передача Yersinia enterocolitica может в некоторых случаях произойти от внешне здоровых доноров, так как этот микроорганизм может выжить и размножаться в обычных условиях хранения (4^0C). Уровень смертности среди реципиентов зараженной крови достигает >50%.

Клинические проявления

Клинические проявления при инфицировании Yersinia зависят от возраста и здоровья хозяина. Инфицирование вызывает разнообразные тяжелые проявления более чем в 80% случаев, включая больных талассемией. Жар является наиболее характерным признаком инфекции и обычно сопровождается болью в животе, диареей или рвотой. Время от времени встречаются такие экстра желудочно-кишечные проявления, как острый респираторный дистрессовый синдром, артралгия и кожные высыпания.

Наиболее типичной клинической картиной является «острый живот» вследствие мезентериального лимфаденита, который симулирует и может даже совершенно не отличаться от острого аппендицита/перитонита. Необходимо учитывать этот важный момент, так как два указанных выше состояния требуют различных антимикробных подходов.

Наиболее опасным патологическим состоянием является сепсис, который без применения специфических антибиотиков может быть фатальным в более чем 50% случаев.

Осложнения могут включать абдоминальные, печеночные или селезеночные абсцессы, кишечную инвагинацию, нефрит, илиопсоас абсцесс и менингит. Постинфекционные последствия включают нодозную эритему и реактивный артрит, которые встречаются в основном у взрослых пациентов.

Лабораторная диагностика

Для идентификации разновидностей Yersinia необходимы специфические условия культивирования (при температуре 22^0C в течение 48 часов), поэтому лечащие врачи должны проинформировать лабораторию о своих подозрениях для того, чтобы предоставить ей возможность обеспечить надлежащие условия культивирования образцов крови и кала.

Проведение серологических тестов для Yersinia являются проблематичным из-за высокой вероятности перекрестной реактивности. Однако четырехкратное увеличение титров IgG в серийных образцах, полученных в 15 разных дней, могут дать возможность сделать предположение о свежей инфекции. В целом уровень обнаружения при анализе кала и культуры крови, а также при сероконверсии очень низкий. В некоторых случаях диагноз может быть поставлен только после получения образцов зараженной ткани (например, кишки или лимфатического узла).

Лечение

Основным и наиболее важным моментом является то, что любой человек, вовлеченный в оказание помощи больному талассемией с вышеуказанными симптомами, должен осознавать риск, связанный с Yersinia, и знать о необходимом лечении в случае инфицирования. В этом отношении полезными, особенно во время путешествий, могут быть информационные листки, выпускаемые лечебными центрами и распространяемые пациентами или родителями детей.

При отсутствии возможности проведения быстрой надежной лабораторной диагностики, лечение должно начинаться на основе клинического подозрения. В таких случаях, должны быть предприняты следующие меры:

- ***Приостановить железохелатотерапию немедленно***
- ***Получить необходимые лабораторные образцы***
- ***Немедленно начать лечение антибиотиками***

Разновидности Yersinia, как правило, внутриклеточные и, соответственно, для ее лечения рекомендуются антибиотики с хорошим проникновением внутрь клеток. В легких подозрительных случаях в качестве терапии первой линии рекомендуется прием перорального ципрофлоксацина. В более тяжелых случаях обязательной является немедленная парентеральная терапия с применением этого же препарата. При этом может быть добавлен или применен внутривенно в качестве альтернативы триметоприм-сульфаметоксазол или цефалоспорин.

В целом рекомендуется продолжать прием антибиотиков на протяжение, как минимум, двух недель после подтвержденной инфекции. Хелатирование железа не следует возобновлять, пока пациент не будет асимптоматическим в течение одной недели. У некоторых пациентов случаются рецидивы после возобновления приема десферioксамина. При любой возможности следует назначать прием альтернативных хелаторов. В отличие от дефероксамина, такие синтетические хелаторы, как деферипрон и деферасирокс не обладают способностью провоцировать вирулентность Yersinia enterocolitica.

Другие бактериальные инфекции

Другими микроорганизмами, которые вызывают тяжелые инфекции и должны учитываться при лечении тяжелых больных талассемией, являются разновидности Klebsiella, Pseudomonas, а также Vibrio vulnificus, Escherichia coli, разновидности Salmonella и Mucor. Последние доклады также свидетельствуют об инфицировании Campylobacter и Chryseobacterium meningosepticum. Несмотря на ин витро данные в отношении таких микроорганизмов, как Listeria monocytogenes и Salmonella, ин виво подтверждения по поводу того, что распространенность и тяжесть связанных с ними инфекций среди больных, страдающих талассемией, выше, чем среди больных без талассемии, отсутствуют.

Разновидности Klebsiella

В литературе периодически встречается информация об инфицировании *Klebsiella* при большой талассемии, чаще при HbE/β-thal, которое сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью. При проведении крупного ретроспективного исследования, в котором принимали участие 160 пациентов, была задокументирована 7,5% распространенность данной инфекции с клиническим спектром, включающим синусит, интракраниальные инфекции, менингит, сепсис и гнойный абсцесс печени, легких и почек. Уровень смертности составил 16%, а постоянные неврологические осложнения 25%. Предрасполагающими факторами инфицирования предположительно являлись перегрузка железом и нарушение функции печени (Chung et al., 2003).

Pseudomonas aeruginosa при

талассемии представляет собой наиболее часто встречающуюся связанную с патогенными микроорганизмами инфекцию центрального венозного катетера. Она может вызывать тяжелые инфекции, такие, как менингит (Wang, Lin et al., 2003). Спленэктомия предположительно является основным предрасполагающим фактором.

Мелиодоз скелетно-мышечной системы вследствие Pseudomonas pseudomallei периодически встречается в отчетах о пациентах, больных талассемией.

В отдельных случаях Vibrio vulnificus представляется в отчетах в качестве причины серьезных инфекций, включая сепсис, раневые инфекции и менингит у больных талассемией в Юго-Восточной Азии. Перегрузка железом вероятнее всего является наиболее важным предрасполагающим фактором.

Escherichia coli не упоминается в отчетах в качестве серьезного патогенного микроорганизма при большой талассемии, при этом она, как *Klebsiella,* является клинически значимой для пациентов с HbE/β-талассемией.

Разновидности Salmonella

Многие лабораторные данные позволяют предположить, что пациенты с талассемией, особенно спленэктомированные, имели пониженную опсоническую активность и фагоцитарную эффективность против разновидностей *Salmonella.* Однако в целом в естественных условиях распространенность инфекций *Salmonella* не кажется выше, чем у обычных субъектов.

Haemophilus influenzae

У больных талассемией отмечается более низкий естественный иммунитет к этому микроорганизму, однако это можно компенсировать иммунитетом, индуцированным вакцинацией, представляющей собой высокоэффективное средство.

Грибки

Разновидности Mucor

Mucormycosis или *Zygomycoses* - это условно-патогенные грибковые инфекции, вызванные распространенными организмами класса *Zygomycetes*. Их связь с состояниями при перегрузке железом и применением дефероксамина хорошо известна медицинским специалистам.

При талассемии серьезные инфекции обнаружились только у иммунодепрессивных субъектов после трансплантации стволовых клеток.

Pythiosum insidiosum

Pythiosis вызван оомицетом Pythium insidiosum. Случай с проявлением pythiosis у человека был задокументирован в Таиланде среди фермеров и их родственников, хотя во многих других странах более распространен зооноз. Наиболее тяжелые формы (кожный, васкулярный и диссеминирвоанный pythiosis) были выявлены у больных талассемией (Krajaejun et al., 2006).

Эта болезнь имеет высокие уровни заболеваемости и смертности, поэтому ранняя диагностика и быстрое начало ее эффективного лечения являются чрезвычайно важными. Организмы не отвечают на воздействие противогрибковыми агентами. Недавно была разработана вакцина, которая на данном предварительном этапе показывает эффективность у больных талассемией (Krajaejun et al., 2006).

Распространенные инфекции, не связанные с талассемией

Лихорадка денге

Геморагическая лихорадка, развивающаяся вследствие заражения вирусом лихорадки денге, является эндемическим заболеванием в странах Юго-Восточной Азии, где также широко распространена талассемия. В неконтролируемом исследовании, проведенном в Таиланде, денге была задокументирована, как часто встречающееся и более тяжелое заболевание, чем ожидалось, среди больных талассемией, отмечая необходимость обеспечения специальных знаний в отношении точного диагноза и лечения, особенно в этих регионах мира.

Helicobacter pylori

В результате проведения одного исследования пациентов с талассемией с рецидивирующей болью в животе было установлено, что распространенность инфекции *H. pylori* статистически не отличалась от распространенности соответствующей инфекции среди здоровых лиц без талассемии.

Малярия и талассемия

Имеется подтверждение того, что во многих случаях здоровый носитель гемоглобинопатии обладает защитой против клинически тяжелой малярии.

Однако это не относится к гомозиготным состояниям. ***Пациенты с большой или промежуточной талассемией не обладают защитой против тяжелой малярии и могут быть более подвержены тяжелым формам этого заболевания в зависимости от клинического состояния (анемия, спленомегалия, перегрузка железом и другие осложнения). Соответственно, необходимо предоставить пациентам специфические рекомендации для профилактики малярии до и во время путешествий по эндемическим районам.***

Связанные с трансфузиями малярия и болезнь Чагаса

О посттрансфузионной малярии и болезни Чагаса было известно более 50 лет назад. Разновидности Plasmodium и Trypanosoma cruzii могут оставаться жизнеспособными в течение, как минимум, двух недель в замороженных компонентах крови, а также в замороженной плазме, и в данном контексте имеются значительные опасения в отношении того, что развивающийся туризм в и из эндемических стран может повысить распространенность трансфузионной передачи этих патогенов. Обе инфекции остаются важными темами для гемотрансфузионного обслуживания, и, соответственно, на основе рекомендаций ВОЗ, Совета Европы, ЕС и ведомств Северной Америки были разработаны основные национальные стандарты для предотвращения или минимизации передачи этих заболеваний, включая отбор доноров.

Спленэктомия при β-талассемии

10

Многим больным большой талассемией требуется проведение спленэктомии. Однако оптимальное клиническое лечение после постановки диагноза может отложить или даже позволит предотвратить гиперспленизм, что, соответственно, повысит эффективность трансфузионной терапии и снизит необходимость в спленэктомии. При оказании помощи больным талассемией следует тщательно отслеживать размер селезенки при проведении физических обследований и, если это необходимо, при проведении ультрасонографии.

Возможность и необходимость проведения спленэктомии должна рассматриваться в следующих случаях:

- Ежегодные потребности в крови в 1,5 раза превышают потребности пациентов, которым была проведена спленэктомия, при одинаковой трансфузионной схеме и отсутствии других причин для повышенного потребления крови. К таким причинам относятся новые аллоантитела, инфекции и изменения в гематокрите перелитых единиц крови. Для больных, у которых претрансфузионный уровень гемоглобина поддерживается приблизительно на уровне 10 г/дл, это повышение потребности в гемотрансфузиях составляет потребление более 200-220 мл эритроцитов (предполагая, что гематокрит перелитых клеток составляет 75%)/кг/год (Modell, 1977; Cohen, 1980). Также следует учитывать уровень перегрузки железом. Для больных, получающих эффективную хелатотерапию, несмотря на повышение потребности в крови, проведение спленэктомии может быть не обязательным. Для пациентов с повышенными запасами железа уменьшение уровня трансфузионной нагрузки железом путем проведения спленэктомии может быть важным компонентом общего лечения перегрузки железом.

- Увеличение селезенки сопровождается такими симптомами, как боль в верхнем квадранте или чувство быстрого насыщения. Тяжелая спленомегалия приводит к опасениям по поводу возможного разрыва селезенки.

- Лейкопения или тромбоцитопения вследствие гиперспленизма приводит к клиническим проблемам (например, рецидив бактериальной инфекции или кровотечение).

Спленомегалия, возникшая вследствие проведения недостаточного количества гемотрансфузий с использованием крови с неадекватным уровнем гемоглобина, может быть обратимой. До принятия решения о проведении спленэктомии в такой ситуации, следует перевести больного на несколько месяцев на адекватную гемотрансфузионную программу, а затем провести переоценку его состояния.

В целом рекомендуется отложить проведение спленэктомии, пока пациенты не достигнут, как минимум, пятилетнего возраста из-за повышенного риска генерализированного сепсиса при проведении спленэктомии пациентам младше этого возраста (см. ниже).

Хирургическое вмешательство

Наиболее распространенными хирургическими методами проведения общей спленэктомии являются открытый и лапароскопический подходы. Лапароскопический подход требует более длительного времени проведения операции и может быть нецелесообразным для пациентов с очень крупной селезенкой, однако период восстановления при данном подходе более короткий и при его проведении отсутствует заметный хирургический шов. Многие хирурги сейчас широко практикуют именно такой подход.

В некоторых центрах проводится частичная спленэктомия для сохранения некоторой иммунной функции селезенки при снижении уровня гиперспленизма (De Montalembert, 1990). Долгосрочный успех данного подхода до сих пор проходит оценку.

В частности, двумя нерешенными вопросами остаются вероятность повторного роста селезенки и объем ткани селезенки, необходимый для сохранения иммунной функции. Любое хирургическое вмешательство в отношении селезенки должно включать тщательный поиск добавочной селезенки.

Менее инвазивным подходом, чем полная или частичная спленэктомия, является уменьшение ткани селезенки путем эмболизаци (Pringle, 1982). Однако этот подход не получил широкого одобрения и может быть осложнен лихорадкой, значительной болью и возможной необходимостью в последующем проведении общей спленэктомии. Эмболизация исключает возможность поиска добавочных селезенок.

Обследование на наличие желчных камней необходимо провести до хирургического вмешательства, особенно, если у пациента имеются симптомы, позволяющие предположить заболевание желчного тракта. В некоторых случаях положительные результаты исследований могут привести к проведению холецистэктомии одновременно со спленэктомией. Удаление аппендикса одновременно с проведением спленэктомии может предотвратить последующие проблемы в дифференциации инфицирования Yersinia enterocolitica и аппендицита. Спленэктомия также обеспечивает хорошую возможность для проведения биопсии печени для оценки гистологии печени и концентрации железа.

Соответствующяя иммунизация должна проводиться, как минимум, за две недели до проведения спленэктомии (см. ниже).

Осложнения спленэктомии

Периоперационные осложнения включают кровотечение, ателектаз и поддиафрагмальный абсцесс. Широко распространенным является постоперативный тромбоцитоз с количеством тромбоцитов до 1000000-2000000/мм^3. Так как у больных талассемией может иметься тенденция к повышению содержания тромбоцитов, особое внимание должно быть уделено приему малых доз аспирина (80 мг/кг/д) пациентами с высоким уровнем тромбоцитов или применению антикоагулянтов пациентами, имеющими в анамнезе тромбоз или другие факторы риска.

Основным долгосрочным риском после проведения спленэктомии является генерализированный сепсис. В более ранних исследованиях риск постспленэктомического сепсиса при большой талассемии более чем в 30 раз превышал риск, отмечаемый в обычной популяции (Singer, 1973). Современные профилактические меры (см. ниже) понизили этот риск, однако общее влияние данных мероприятий остается неясным. Причиной постспленэктомического сепсиса чаще всего являются инкапсулированные микроорганизмы (Pedersen, 1983):

- Streptococcus pneumoniae (на счет которого относится более 75% задокументированных бактериальных инфекций у аспленических пациентов)
- Haemophilus influenzae
- Neisseria meningitidis

Инфекции грамотрицательными, палочковидными бактериями, в частности, *Escherichia coli, Klebsiella u Pseudomonas aeroginosa,* с повышенной частотой встречаются среди аспленических пациентов и часто сопровождаются высоким уровнем смертности. Другие грамотрицательные микроорганизмы также имеют отношение к постсплеэктомическому сепсису.

Протозойные инфекции вследствие Babesia непосредственно связаны молниеносными лихорадочными гемолитическими состояниями у спленэктомированных больных.
Малярия более тяжело протекает у аспленических людей (Boon, 1995) и у них предполагается повышенный риск смерти.

Признаками генерализированного постспленэктомического сепсиса являются внезапная вспышка лихорадки и озноба, рвота и головная боль. Заболевание быстро прогрессирует до гипотонического шока и обычно сопровождаются синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Постспленэктомический сепсис имеет много признаков адреналового кровотечения (синдром Уотерхауса - Фридериксена). Уровень смертности для таких инфекций составляет приблизительно 50%, несмотря на интенсивные поддерживающие меры. Соответственно, крайне важным является вмешательство на ранних этапах на основе клинических подозрений, даже при отсутствии многих вышеуказанных признаков и показателей.

Риск генерализированной инфекции после спленэктомии различается в соответствии со следующими факторами:

- Возраст – риск более высокий у детей младше 2 лет. Однако молниеносная бактериемия была задокументирована после проведения спленэктомии у взрослых в возрасте 25-40 лет
- Время после проведения спленэктомии – наибольший риск относится к периоду 1-4 года после проведения хирургического вмешательства
- Иммунный статус пациента.

Профилактические меры

Для предупреждения постспленэктомического сепсиса врач может использовать три типа профилактических мероприятий:

1. Иммунопрофилактика
2. Химиопрофилактика
3. Обучение пациентов

Иммунопрофилактика

Вакцинация против Streptococcus pneumoniae является крайне важным шагом для профилактики общего инфицирования после проведения спленэктомии (Landgren, Bjorkholm et al., 2004). Доступная на сегодняшний день пневмококковая вакцина – это 23-валентная полисахаридная вакцина, которая может вводиться подкожно или внутримышечно. В скором времени будет доступна конъюгатная вакцина. Уровень защиты с 23-валентной вакциной составляет 70-85%. Пневмококковая вакцина должна вводиться, как минимум, за 2 недели до проведения спленэктомии, а затем раз в 3-5 лет. У детей младше 2 лет отмечается плохой ответ на эту полисахаридную вакцину. Дети, которым была проведена вакцинация до двухлетнего возраста, должны повторно пройти вакцинацию в два года. Для пациентов, которым была проведена спленэктомия без предварительной вакцинации пневмококковой вакциной, благоприятное влияние может оказать вакцина после спленэктомии.

Если вакцина Haemophilus influenzae не была введена в рамках программы иммунизации детей, ее следует ввести пациентам до прохождения спленэктомии, а также пациентам, которые уже прошли спленэктомию (Spoulou, Tsoumas et al., 2006).

Менингококковая полисахаридная вакцина должна быть введена больным, которым надлежит пройти спленэктомию и не иммунизированным пациентам, которым спленэктомия была проведена ранее.

Эти вакцины могут быть введены одновременно разными шприцами в разные участки тела. Ежегодное введение вакцины против гриппа рекомендуется для профилактики лихорадочного заболевания, которое в противном случае может требовать интенсивной оценки и лечения приступа лихорадки у спленэктомизированного хозяина с талассемией (см. ниже).

Химиопрофилактика

Для снижения риска постспленэктомического сепсиса у детей от двух лет и выше рекомендуется химиопрофилактика с применением перорального пенициллина (125 мг два раза в день для детей до 2 лет и 250 мг два раза в день для детей в 2 года и выше). К альтернативным антибиотикам для пациентов, которые не могут принимать пенициллин, относятся амоксициллин, триметоприм–сульфаметоксазол и эритромицин. Все дети в возрасте до пяти лет, у которых была произведена спленэктомия, должны проходить профилактическое лечение антибиотиками. Значимость химиопрофилактики после этого возраста не подтверждена. Некоторые клиницисты лечат всех пациентов, прошедших спленэктомию профилактическими антибиотиками на протяжении длительного периода времени, вне зависимости от возраста, в то время, как другие лечат пациентов, которым была удалена селезенка в возрасте после 5 лет, только на протяжении одного – двух лет после проведения спленэктомии. Необходимость профилактического применения антибиотиков будет необходимо регулярно переоценивать, так как постоянно становятся доступными улучшенные вакцины, и появляются все новые данные в отношении бактерий, резистентных к действию антибиотиков.

Необходимо постоянно подчеркивать важность соблюдения режима лечения профилактическими антибиотиками пациентам и их родителям. Однако также следует отмечать ограничения в отношении профилактики антибиотиками. Пациенты и родители должны понимать, что химиотерапия не предотвращает все случаи сепсиса после проведения спленэктомии: риск смерти от лихорадочного заболевания остается, и быстрое проведении оценки лихорадочного приступа является крайне важной (см. ниже).

Обучение

Обучение больных и родителей может быть высоко эффективным в деле профилактики инфекций после проведения спленэктомии. Врачи должны обратить внимание родителей и больных на важность распознавания и документирования лихорадочных заболеваний, и немедленного обращения за медицинской помощью. При всех лихорадочных эпизодах, врачи обязательно должны:

провести оценку состояния больных, включая полное физическое обследование;
получить культуры крови и других образцов для изучения;
начать лечения с антимикробным режимом, эффективным против *Streptococcus pneumoniae и Neisseria meningitides*.

При подозрении на бактериемию пациент должен принимать лечение парентеральными антибиотиками и наблюдаться в медицинском учреждении, пока не будет проведена оценка его анализов.

Пациентов также необходимо поставить в известность о вероятности связанного с путешествиями инфицирования такими заболеваниями, как babesiosis и малярия, а также о рисках, связанных с путешествиями в те районы, в которых отсутствует быстро доступная медицинская помощь. В последнем случае пациентам необходимо предоставить необходимый антибиотик для того, чтобы они могли взять его с собой в поездку.

Больным следует напомнить о необходимости всегда сообщать консультирующему врачу о своем состоянии после проведения спленэктомии.

Другими осложнениями, которые могут встречаться у спленэктомированных больных, являются:

- Тромбофилия
- легочная гипертензия

Тромбофилия – это осложнение, которое чаще встречается при промежуточной талассемии (см. соответствующую главу), однако высокий риск также наблюдается у спленэктомированных больных. Явление повышенной свертываемости связано с тем, что поврежденные эритроциты, которые

обычно удаляются селезенкой, остаются в циркулирующей крови и активируют механизмы тромбиновой генерации (см. рисунок 2 главы 11 «Промежуточная талассемия и HbE»). У спленэктомированных больных следует проводить ежегодную оценку маркеров тромбиновой генерации, таких, как тромбин AT III (TAT) комплексы, протромбиновые фрагменты (F1,2), фибринопептид А (ФПА) и Д-димер, и должна, при необходимости, назначаться антикоагулянтная профилактика.

Легочная гипертензия – это осложнение чаще встречается при промежуточной талассемии, однако оно также все чаще выявляется при большой талассемии, особенно спленэктомированных больных.

Промежуточная талассемия и HbE

11

Определение

Клинические фенотипы промежуточной талассемии (ПТ) находятся между фенотипами легкой талассемии (гетерозиготное состояние) и большой талассемии (гомозиготное состояние), хотя между этими тремя состояниями имеется значительные клинические наложения. ПТ была впервые описана в 1955 году Риетти-Греппи-Микели (Rietti-Greppi-Micheli), и она была представлена, как «слишком гематологически тяжелая, чтобы называться легкой, однако слишком легкая, чтобы называться большой».

Промежуточная талассемия имеет широкий клинический спектр. Страдающие легкой формой заболевания пациенты полностью асимптоматичны до взрослого возраста, когда проявляется легкая анемия и уровень гемоглобина сохраняется в пределах 7-10 г/дл. Эти больные нуждаются в гемотрансфузях только периодически. Возраст пациентов с более тяжелыми формами промежуточной талассемии, как правило, относится к диапазону 2-6 лет, и хотя они могут выживать и без регулярной трансфузионной терапии, их рост и развитие могут быть замедленными. Клинический спектр промежуточной талассемии указывает на необходимость индивидуального терапевтического подхода. Несмотря на доступность разных терапевтических возможностей, недостаток четких руководящих принципов может представлять сложную клиническую задачу (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Camashella and Cappellini, 1995).

Механизм ПТ

Патофизиология талассемии основана на дисбалансе синтеза глобиновых цепей. В случае промежуточной β-талассемией дисбаланс является большим по сравнению с наблюдаемым при легкой β-талассемии и меньшим, чем при большой β-талассемии.

Большинство пациентов с ПТ являются гомозиготными или сложными гетерозиготными в отношении β-талассемии, что означает поражение обоих β-глобиновых участков. Легкие клинические характеристики ПТ, по сравнению с большой талассемией, являются, прежде всего результатом следующих трех механизмов:

- наследование легких β+ мутаций;
- наличие полиморфизма для фермента Xmn-I в участке GA-активатора, сопровождающееся повышенным HbF;
- сонаследование α-талассемии на участке β-глобина.

Фенотип ПТ может также быть обусловлен повышенной выработкой α-глобиновых цепей, которая происходит в результате трипликации α-генотипа, сопровождающейся β-гетерозиготностью, или взаимодействием β-и δβ–талассемии (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006).

Анализ генотипов больных промежуточной талассемией является важным для ранней диагностики более легких форм заболевания, и, соответственно, для избежания излишних гемотрансфузий.

Прогнозирование фенотипа на основе генотипа ПТ до сих пор является сложной задачей вследствие взаимодействия генетических и окружающих факторов. Первичными генетическими модификаторами являются генетические аллели на участке β-цепи, которые могут приводить к полной или значительной редукции синтеза β-цепи. Ко вторым генетическим модификаторам относятся те, которые имеют прямое влияние на модификацию количества излишних α-цепей (наследование аномальных генов α- или γ-цепи). Третичные модификаторы – это полиморфизмы, встречающиеся на участках, принимающих участие в костном метаболизме, а также в метаболизме железа и билирубина, которые могут влиять на клиническую экспрессию.
Соответствующие факторы окружающей среды включают социальные условия, питание и

доступность медицинской помощи (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006).

Дифференцированный диагноз

Дифференциация большой и промежуточной талассемией является крайне важной для разработки надлежащего лечения каждого отдельного больного. Точное прогнозирование легкого фенотипа может помочь избежать ненужных гемотрансфузий и их осложнений, а своевременный диагноз большой талассемии позволит начать гемотрансфузионную программу на ранних стадиях, таким образом, предупреждая или замедляя развитие гиперспленизма и снижая риск сенсибилизации антигенми эритроцитов. Однако, к сожалению, точная идентификация этих двух фенотипов в начале заболевания является крайне сложным. Несмотря на это, тщательный анализ клинических, гематологических, генетических и молекулярных данных может позволить сделать разумное заключение для лечения (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Wainscoat, Thein and Weatherall, 1987; Ветеролл, 2001) (см. таблицу 1, где периведены основные различия между большой и промежуточной талассемией).

Полезная информация о признаках для дифференциации промежуточной и большой талассемии		
	Более вероятно при талассемии	Более вероятно при большой промежуточной талассемии
Клинические		
Проявление (годы)	<2	>2
Уровни гемоглобина (г/дл)	6-7	8-10
Увеличение печени/селезенки	Сильное	Умеренное-сильное
Гематологические		
HbF (%)	>50	10-50 (может достигать 100 %)
HbA2(%)	<4	>4
Генетические		
Родители	Оба носителя β-талассемии с высоким HbA2	Один или оба атипичные носители: - β-талассемия с высоким HbF - пограничный HbA2
Молекулярные		
Тип мутации	Тяжелый	Легкий/скрытый
Наследование α-талассемии	Нет	Да
Наследственная персистенция фетфльного гемоглобина	Нет	Да
δβ талассемия	Нет	Да
Gy XMN1 плдиморфизм	Нет	Да

Таблица 1

Патофизиология промежуточной талассемии (ПТ)

За клинические последствия промежуточной талассемии ответственны три основных фактора: неэффективный эритропоэз, хроническая анемия и перегрузка железом. Тяжесть клинических последствий зависит в первую очередь от основных молекулярных дефектов. α-цепи являются высоко нестабильными и преципитируются в эритроидных предшественников в костном мозге, приводя к нарушению в мембране и смерти клеток (т.е. к неэффективному эритропоэзу). Гипертрофия эритроидного костного мозга в медуллярных и экстрамедуллярных участках - последствие тяжелого неэффективного эритропоэза - приводит к характерным деформациям черепа и лица и, возможно, к кортикальному истончению и патологическим переломам длинных костей. Степень неэффективного эритропоэза является первичной детерминантой развития анемии, тогда, как периферический гемолиз зрелых эритроцитов и общее снижение синтеза гемоглобина представляют собой вторичные детерминанты.

Осложнения и лечение ПТ

Помимо определенных симптомов промежуточной талассемии, которые обнаруживаются в большей или меньшей степени при других формах талассемии, у больных промежуточной талассемией наблюдается ряд специфических осложнений, редких для большой талассемии. Рисунок 1 освещает разнообразие осложнений при нелеченной талассемии (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino et al., 2001).

Рисунок 1: Патофизиологические последствия нелеченной талассемии и соответствующие клинические проявления

Спленомегалия и спленэктомия

Спленэктомия не слишком распространена на сегодняшний день и проводится преимущественно в старшем возрасте. Основными показаниями для проведения спленэктомии при промежуточной талассемии является значительное увеличение селезенки и понижение среднего уровня гемоглобина при отсутствии других временных факторов, таких, как инфекция (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino et al., 2001Borgna-Pignatti, Rigon, Merlo et al., 2003; Galanello, Piras, Barella et al., 2001). Что касается типа хирургического вмешательства, лапароскопический подход является более безопасным, целесообразным и предпочтительным по сравнением с открытым хирургическим вмешательством. Будучи минимально инвазивной альтернативой, лапароскопия может стать методом выбора для больных β-талассемией, нуждающихся в сопутствующих операциях. Во время проведения спленэктомии хирурги должны оценить желчный пузырь на наличие камней и провести холецистэктомию в случае обнаружения желчных камней (Leandors et al., 2006).

Желчные камни и холецистэктомия

В результате неэффективного эритропоэза и периферического гемолиза, наличие желчных камней больше встречается при промежуточной талассемии, по сравнению с большой талассемией. Подобно лапароскопической спленэктомии, лапароскопическая холецистэктомия может быть более благоприятной и целесообразной, чем открытая холецистэктомия (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino et al., 2001Borgna-Pignatti, Rigon, Merlo et al., 2003; Galanello, Piras, Barella et al., 200; Leandors et al., 2006).

Экстрамедуллярный гемопоэз

Экстрамедуллярный гемопоэз является компенсаторным механизмом, при котором активность костного мозга возрастает в попытке преодолеть хроническую анемию при промежуточной талассемии, что приводит к формированию эритропоэтических тканевых масс, которые в первую очередь поражают селезенку, печень, лимфатические узлы, грудь и позвоночник. Эти массы могут быть обнаружены с помощью МРИ. Они могут привести к неврологическим проблемам, таким, как сдавливание спинного мозга, параплегия и появление интратоpакальных масс.

В случае компрессии спинного мозга крайне важной для ранней диагностики и профилактики необратимых неврологических осложнений является клиническая настороженность. МРИ – это радиологический метод выбора для диагностики экстрамедуллярных гематопоэтических масс и для определения границ распространенности поражения спинного мозга.

Лечение включает трансфузионную терапию, а также радиотерапию и гидроксимочевину (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Chehal, Aoun, Koussa et al., 2003; Castelli, Graziadel, Karimi and Cappellini, 2004; Saxon, Rees, Olivieri, 1998). Гипертрансфузия – это перспективный терапевтический метод, направленный на повышение уровня гемоглобина, который включает многоразовые гемотрансфузии на протяжении недель для компенсации потребности в эритропоэзе.

Камни в почках

В результате неэффективного эритропоэза и периферического гемолиза больные ПТ подвержены образованию камней в почках, что может привести к гидронефрозу и почечной недостаточности. Причина связана с гипертрофированными камнями, которые блокируют почечные канальцы и даже почечные чашки.

Почки при талассемии зачастую увеличены вследствие экстрамедуллярного гематопоэза.

Язвы на ногах

Язвы на ногах чаще встречаются у больных ПТ старшего возраста. Причина развития язв остается неизвестной. Однако, как только язва начала развиваться, она становится очень болезненной и плохо поддается лечению, хотя регулярные гемотрансфузии могут обеспечить некоторое ослабление в устойчивых случаях. Добавки цинка могут ускорить излечение язв. Полезным также бывает применение гидроксимочевины, самостоятельное или в комбинации с эритропоэтином или тромбоцит-производным фактором роста. Кроме того, использование кислородной камеры может обеспечить умеренное облегчение состояния, так как тканевая гипоксия может быть основной причиной появления язв (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Gimmon, Wexler, Rachmilewitz, 1982).

Тромбофилия

Больные промежуточной талассемией показывают повышенную предрасположенность к тромбозу по сравнению с больными большой талассемией. Такие случаи преимущественно происходят в венозной системе и представляют собой тромбоз

Рисунок 2. Тромботический механизм промежуточной талассемии

глубоких вен (40%), тромбоз воротной вены (19%), инсульт (9%), легочную эмболию (12%) и другие нарушения (20%). Более того, у спленэктомированных больных отмечается более высокий риск тромбоза по сравнению с больными, которым не проводилась спленэктомия (Cappellini, Robbiolo, Bottasso et al., 2000) (см. рисунок 2 для более обширной информации по тромботическому механизму при промежуточной талассемии).

Тактика при тромбофилии состоит из двух частей: профилактика и лечение. Профилактика включает адекватную антикоагуляцию перед проведением любой хирургической или другой процедуры повышенного риска. Лечение направлено на проведение адекватной антикоагуляции в соответствии с рекомендациями для гиперкоагулянтных состояний. Бдительность является важной, так как тромбоэмболия играет важную роль в легочной гипертонии и нарушении работы правых отделов сердца (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Taher, Ismaeel, Mehio, Bignamini et al., 2006;Eldor, Rachmilewitz, 2002; Cappellini, Robbiolo, Bottasso et al., 2000; Taher, Abou-Murad, Abchee et al., 2002).

Легочная гипертензия и застойная сердечная недостаточность

Легочная гипертензия (ЛГТ) преобладает у больных промежуточной талассемией. При исследовании 110 больных промежуточной талассемией (60,9% из них – не получали трансфузии или получали трансфузии в минимальном количестве), у 59,1% была обнаружена ЛГТ, которая предположительно была первичной причиной застойной сердечной недостаточности (Aessopos, Farmakis, Karagiorga et al., 2001). Механизм, лежащий в основе легочной гипертензии при ПТ, до сих пор не установлен.

Анемия и перегрузка железом нечасто встречаются у хорошо трансфузированных и хелатированных больных большой талассемией - два состояния, которые с наибольшей вероятностью находятся в основе патофизиологии легочной гипертензии. Соответственно, больным ПТ, у которых показатели легочной гипертензии были обнаружены на ранней стадии нарушения, назначаются регулярные трансфузии и хелатотерапия.
Силденафил также успешно применяется для лечения легочной гипертензии, хотя данных по эффективности и побочным действиям при его применении для лечения больных ПТ на сегодняшний день не достаточно (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Aessopos, Farmakis, Karagiorga et al., 2001; Aessopos, Farmakis, Deftereos et al., 2005).

Гепатит

Гепатит вследствие вирусной (B и C) инфекции при промежуточной талассемии встречается реже, чем при большой талассемией, так как гемотрансфузии при ПТ применяются реже. Аномальные печеночные ферменты (повышенные уровни аланин и аспартат аминотрансферазы) часто обнаруживаются у больных ПТ, преимущественно вследствие нарушения в гепатоцитах, обусловленного перегрузкой железом. При проведении надлежащей хелатотерапии часто происходит нормализация уровней печеночных ферментов (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli, and Fiorelli, 2001).

Эндокринная функция

Гипогонадизм, гипотиреоз и сахарный диабет редко встречаются при промежуточной талассемии. Хотя половое созревание у больных ПТ в целом происходит позднее, их половое развитие находится в пределах нормы и, как правило, они фертильны. Гипотиреоз иногда обнаруживается у больных более старшего возраста (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli, and Fiorelli, 2001).

Беременность при ПТ

Женщины, больные ПТ, могут успешно забеременеть самопроизвольно, хотя могут происходить осложнения во время беременности. Хроническая анемия при ПТ может привести к повышению уровня спонтанных абортов, преждевременным родам и задержке внутриутробного развития; часто встречаются и эндокринные осложнения вследствие гемосидериоза. Недостаток фолиевой кислоты часто встречается при ПТ и является следствием плохой абсорбции, плохого питания или повышенной потребности в фолиевой кислоте активного костного мозга. Во время беременности женщины с ПТ должны принимать пероральные добавки фолиевой кислоты (около 1 мг/день), и их состояние следует тщательно отслеживать для того, чтобы оценить потребность в трансфузионной терапии и предупредить гемодинамические нарушения (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Nassar, Rechdan, Usta and Taher, 2006).

Перегрузка железом

Как и при большой талассемии, больные ПТ подвержены осложнениям, связанным с перегрузкой железом. Однако при ПТ это обусловлено механизмом, который повышает абсорбцию из кишечника, а не гемотрансфузиями.

Полученная в результате перегрузка железом может привести к ряду серьезных осложнений, включающих сердечную недостаточность и такие эндокринные нарушения, как сахарный диабет и гипогонадизм (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Weatherall, 2001).

Назначение железохелаторной терапии зависит от объема избыточного железа, уровня аккумуляции железа и продолжительности подверженности воздействия избыточного железа. Были обнаружен повышенный уровень концентрации железа в печени (КЖП) при незначительном увеличении содержания сывороточного ферритина (Fiorelli, Fargion, Piperno et al., 1990). Таким образом, рекомендуется проведение оценки КЖП биопсией или МРИ. Следует назначить хелатотерапию, если КЖП составляет >7 мг/г сухой массы печени (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006).

Остеопороз
(также см. главу про остеопороз)

При ПТ распространенность остеопороза позвоночника и бедра среди представителей обоих полов довольно высокая. Она повышается с возрастом, однако выявлено, что даже у молодых больных минеральная плотность позвоночника значительно ниже показателей, соответствующих их возрасту. Лечение состоит из бифосфонатов и добавок кальция с последующим проведением денситометрии костной массы (Origa, Flumana et al., 2005).

Эластическая псевдоксантома (ЭПК)

ЭПК – это редкое наследственное нарушение соединительной ткани, которое характеризуется генерализированной дегенерацией эластичных волокон с широкой фенотипической экспрессией.

Клиническая картина состоит преимущественно из кожных, офтальмологических и васкулярных проявлений; кожная гистопатология включает припухшие, неравномерно агрегированные и многофрагментные эластические волокна в среднем и глубоком сетчатом слое дермы со вторичным депонированием кальция. Это состояние описано, как возникающее при талассемии.

Лечение промежуточной талассемии

Существует ряд возможностей, доступных на сегодняшний день для лечения больных промежуточной талассемией, включая спленэктомию, трансфузионную терапию, модуляцию синтеза фетального гемоглобина и трансплантацию костного мозга (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli and Fiorelli, 2001).

Спленэктомия

Спленэктомия более не является ведущим методом лечения. Однако основными показаниями для проведения спленэктомии являются: задержка роста или плохое состояние здоровья, лейкопения, тромбоцитопения, повышенная потребность в трансфузиях и симптоматическая спленомегалия.

Проведение спленэктомии у больных, не достигших пятилетнего возраста, сопровождается высоким риском инфицирования и, соответственно, обычно не рекомендуется.

Трансфузионная терапия и хелатирование железа

Хотя трансфузионная терапия сейчас не является распространенным терапевтическим подходом для больных ПТ, она может оказать на них благоприятное воздействие. Решение назначить терапию должно основываться на наличии и степени тяжести признаков и симптомов анемии, включающих нарушения в росте и развитии. Так как при ПТ нагрузка железом различна, перед назначением трансфузионной терапии рекомендуется оценка КЖП. Для противодействия трансфузионной зависимости при ПТ, могут быть полезными индивидуально разработанные трансфузионные режимы в отличие от БТ, при которой применяются регулярные трансфузионные режимы. Аллоиммунизация относительно часто наблюдается при промежуточной талассемии, хотя ее риск снижается, если трансфузионная терапия назначается до достижения возраста 12 месяцев (Pippard, Callender, Warner and Weatherall, 1979; Mourad, Hoffbrand, Sheikh-Taha et al., 2003; Cappellini, 2005).

Трансфузии назначаются в следующих случаях:

- недостаточное развитие в детском возрасте при наличии выраженной анемии;
- появление костных деформаций;
- развивающаяся анемия, не относящаяся к исправляемым факторам;
- подтверждение клинически релевантной склонности к тромбозу;
- наличие язв на ногах;
- развитие легочной гипертензии;
- замедленный или плохой подростковый скачок роста;
- нарастающее увеличение селезенки.

Модуляция синтеза фетального гемоглобина

Повышение синтеза фетального гемоглобина может способствовать облегчению анемии и, соответственно, улучшить клиническое состояние больных промежуточной талассемией. Такие средства, как цитозин-арабинозид и гидроксимочевина, могут изменять характер эритропоэза и повышать экспрессию генов γ-цепи. Эритропоэтин оказывается эффективным с возможным дополнительным эффектом при его комбинации с гидроксимочевиной. Бутираты до сих пор являются экспериментальной категорией, они еще не лицензированы, а их применение затруднено. Хорошие ответы были задокументированы; однако большинство пациентов жаловались на сложность перорального и внутривенного приема препаратов. Для определения ценности данного подхода требуется проведение дальнейшей клинической оценки (Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006; Karimi, H.Darzi, M.Yavarian, 2005; Dettelbach and Aviado, 1985; Dixit, Chatterjee, Mishra et al., 2005; Perrine, Ginder, Faller et al., 1993; Cappellini, GraziadeiCiceri et al., 2000; Olivieri, Rees< Ginder et al., 1997) (для получения более подробной информации смотри главу 13 «Альтернативные подходы к лечению талассемии»).

Трансплантация костного мозга

Трансплантация костного мозга является утвержденным методом лечения для β-талассеми. Хотя такая трансплантация может привести к излечению, ее успех зависит в первую очередь от состояния здоровья и возраста больного. Решение по поводу того, пригодны ли больные для проведения трансплантации, является комплексным и связано с качеством жизни и ожидаемым временем выживания пациентов, прошедших трансплантацию. Это главным образом относится к больным ПТ, особенно к тем, степень тяжести заболевания которых относительно легкая. У стабильных асимптоматических больных, которым не требуются переливания, нет необходимости в трансплантации костного мозга.

Рекомендации для лечения промежуточной талассемии

Двумя основными аспектами лечения промежуточной талассемией являются: 1) лечение осложнений у взрослых больных промежуточной талассемией, 2) профилактика этих осложнений у больных младшего возраста. Соответственно, были утверждены различные схемы лечения для взрослых и молодых больных.

Схема для взрослых больных ПТ:

- каждый больной проверяется отдельно и стратифицируется в соответствии со степенью риска;
- гидроксимочевина вводится, как подходящий первичный подход;
- крайне важными являются проведение трансфузии и хелатирования железа с применением подкожных инфузий дефероксамина и сопутствующих стероидов для защиты от аллоиммунизации;
- обязательным является прием аспирина для предотвращения инсультов, постспленэктомической и долгосрочной антикоагуляции больных с тромботическими явлениями в прошлом;
- важно провести МРИ - оценку печени на концентрацию железа (или печеночную биопсию при недоступности МРИ) для определения статуса железа в печени для будущего хелатирования.

Не существует четких руководящих принципов для лечения ПТ у больных младшего возраста. Авторы в этом отношении рекомендуют следующее:

- осмотрительный подход в отношении спленэктомии и откладывание гемотрансфузий до тех пор, пока не будет принято решение о необходимости их проведения на основе вышеуказанных показаний;
- раннее назначение трансфузий и железохелатирования при подтверждении нарушений роста, плохой успеваемости в школе или психологического влияния на личность больного лицевой деформации;
- регулярное последующее медицинское наблюдение с проведением эхокардиодопплеровского исследования для лечения сердечных осложнений и назначение терапии на ранних стадиях болезни для предотвращения ее прогрессирования;
- регулярное последующее медицинское наблюдение за концентрацией железа в печени с проведением МРИ или биопсии печени;
- противодействие курению, продолжительной иммобилизации и применению оральных контрацептивов или внутриматочных устройств.

См. таблицу 2 для показаний для проведения трансфузий и спленэктомии

Определение β-талассемии/HbE

Гемоглобин E имеет клинический фенотип легкой формы β-талассемии и более всего распространен в Юго-Восточной Азии, особенно в восточном Таиланде и Лаосе. Клинические проявления комбинация HbE с β-талассемией варьирует от состояния, неотличимого от большой талассемии, до легкой формы промежуточной талассемии (TIF, 2002; Premawardhena et al., 2005).

Клинически β-талассемия/HbE может быть подразделена на три категории, каждая из которых имеет собственные уникальные требования к клиническому лечению:

Легкая β-талассемия/HbE

Пациенты с легкой β-талассемией/HbE не требуют лечения, и у них редко развиваются клинические проблемы. Гемоглобин может находиться на уровне 9-12 г/дл.

Показания для трансфузии	Показания для спленэктомии
Нарушение роста и плохая успеваемость в школе	Задержка роста или плохое состояние здоровья
Временные стрессовые состояния (например, беременность, инфекция)	Лейкопения
Симптоматическая анемия	Тромбоцитопения
Застойная сердечная недостаточность	Повышенная потребность в трансфузии
Язвы на ногах	Симптоматическая спленомегалия
(Taher, Ismaeel and Cappellini, 2006)	

Таблица 2: Показания для проведения трансфузий и спленэктомии при промежуточной талассемии

Необходимо уделять внимание тому, чтобы не перепутать эту группу пациентов с лицами, имеющими недостаток железа, или с носителями β-талассемии путем проведения тщательного исследования морфологии эритроцитов, статуса содержания железа и электрофореза гемоглобина (TIF, 2002; Premawardhena et al., 2005).

Средне тяжелая β-талассемия/HbE

К этой группе относится большинство больных β-талассемия/HbE. Большая часть пациентов имеет стабильный уровень гемоглобина 6-7 г/дл. Клинически у этих больных проявляются симптомы, сходные с симптомами при промежуточной талассемии. Обычно больные не нуждается в гемотрансфузиях, пока у них не разовьются инфекции, усугубляющие анемию. У этих больных могут наблюдаться другие осложнения такие, как перегрузка железом. В этих случаях, должна быть назначенная железохелаторная терапия. Продолжительность жизни пациентов этой группы обычно немного укорочена, однако тщательный мониторинг и лечение могут привести к неограниченному прогнозу по продолжительности выживаемости (TIF, 2002; Premawardhena et al., 2005).

Тяжелая β-талассемия/HbE

У больных проявляются клинические симптомы большой талассемии, включая нарушенное физическое развитие, деформацию костей, лицевые изменения, анемию, желтуху и гепатоспленомегалию. Уровень гемоглобина может быть низким 4-5 г/дл. Клиническое лечение этой группы больных аналогично лечению при большой талассемии (TIF, 2002; Premawardhena et al., 2005).

Осложнения и лечение β-телассемии/HbE

Осложнения у больных β-талассемией/HbE зависят от того, к какой из указанной выше категории, относятся эти пациенты. Самые тяжелые осложнения отмечаются у группы пациентов с тяжелой формой заболевания, клиническая картина которой подобна большой талассемии. Это включает множество проблем, обусловленных перегрузкой железом, вследствие зависимости от трансфузий (см. раздел по осложнениям при большой β-талассемией для дальнейших пояснений).

Результат и отбор пациентов

Трансплантация костного мозга от HLA-идентичных сиблингов (братьев или сестер) все более широко применяется в лечении гемоглобинопатий. С 1981 года был приобретен большой клинический опыт в результате более чем 1500 трансплантаций костного мозга, проведенных в различных центрах мира. За это время ряд факторов – применение циклоспорина, более эффективное лечение цитомегаловируса, усовершенствованные асептические методики и развитие системной антибиотической терапии – привели к выдающимся достижениям в результатах проведения процедур трансплантации костного мозга (Lucarelli, 1997).

Были выделены три класса больных на базе описанных ниже факторов риска, которые, как было выявлено, оказывают значительное влияние на результаты трансплантации:

- ***неадекватная хелатотерапия железа***
- ***наличие фиброза печени***
- ***гепатомегалия (Giardini, 1995)***

Пациенты I класса не обладают вышеуказанными характеристиками, пациенты II класса обладают одной или двумя характеристиками, а у пациентов III класса присутствуют все три характеристики.

Среди детей с большой талассемией, относящихся к I классу, которым была проведена трансплантация на начальных стадиях болезни, вероятность выживаемости и безрецидивной выживаемости составляют 93% и 91%, соответственно, с 2% риском отторжения и 8% риском связанной с трансплантацией смертности (см. рисунок 1). У пациентов II класса отмечается 87% вероятность выживаемости и 83% шансов на безрецидивную выживаемость, с 3 % риском отторжения и 15 % риском смертности, не связанной с отторжением (см. рисунок 2), тогда как пациенты III класса имеют 79% вероятность выживаемости и 58% шансов на безрецидивную выживаемость, с 28% риском отторжения и 19% риском смертности, не связанной с отторжением (см. рисунок 3). (Центры, проводящие трансплантацию пациентам с подобными характеристиками, отмечают аналогичные результаты [Lucarelli, 1997].) В случае с пациентами III класса назначение режима, содержащего менее 200 мг/кг циклофосфамида, приводит к значительному снижению смертности, связанной с проведением трансплантации, однако в то же время повышает риск отторжения трансплантата. Среди взрослых пациентов (возраст выше 16 лет) вероятность выживаемости после проведения процедуры трансплантации костного мозга составляет 66% с 62% вероятностью излечения, 35% шансов связанной с проведением трансплантации смерти и 5% вероятностью возвращения к талассемическому претрансплантационному состоянию (см. рисунок 4).

На основе этих результатов возможность проведения трансплантации костного мозга должна рассматриваться для пациентов в раннем возрасте или до развития осложнений, связанных с перегрузкой железом. Однако окончательное решение должно основываться на оценке относительных преимуществ и недостатков трансплантации костного мозга и традиционной терапии, что требует от врачей, пациентов и их семей взвесить результат и возможные риски каждого метода лечения.

HLA-совместимые доноры сиблинги

Общая применимость трансплантации костного мозга ограничена доступностью родственного HLA-совместимого донора. Имеется шанс 1 к 4 в отношении того, что любой данный сиблинг будет HLA-идентичным, а вероятность того, что больной талассемией будет иметь HLA-идентичного донора сиблинга, различается в зависимости от размера семьи.

Трансплантация от совместимых доноров, не являющихся родственниками

Так как большинство больных талассемией не имеют совместимых доноров сиблингов, имеется заинтересованность в возможности использовании совместимых неродственных доноров. К сожалению, уровни осложнений, сопровождающих трансплантацию при использовании совместимых неродственных доноров, в целом более высокие, чем при использовании родственных совместимых трансплантатов. Есть надежда на то, что дальнейшее усовершенствование методов определения совместимости, приведет к снижению осложнений до приемлемого уровня. Имеются мнения, что если неродственные доноры имеют связанное генетическое происхождение, то результат неродственной трансплантации при талассенмии может быть улучшен (Dini, 1999; Miano, 1998). Однако опыт в этом отношении до сих пор ограничен.

Трансплантация пуповинной крови

В последнее время значительное внимание уделяется применению стволовых клеток, полученных из пуповинной крови во время родов.

Есть несколько возможных преимуществ данного похода. Во-первых, стволовые клетки могут быть легко получены при рождении, зачастую в достаточном объеме для проведения успешной донации – для избежания заготовки костного мозга донора в более позднем возрасте. Во-вторых, было сделано предположение о том, что болезнь «трансплантат против хозяина» может быть менее тяжелой, если стволовые клетки получены на таком раннем этапе жизни. В-третьих, регулярный сбор клеток пуповинной крови во время всех родов обеспечит более широкий пул доноров для трансплантации костного мозга.

Однако подтверждение о снижении тяжести заболевания «трансплантат против хозяина» с использованием пуповинной крови не является убедительным. И во многих случаях, количество полученных стволовых клеток не достаточно для приживления взрослому реципиенту. Таким образом, вместе с тем, что трансплантация пуповинной крови успешно применялась для лечения некоторых больных талассемией (Miniero, 1998), ее общее значение в лечении этого патологического состояния до сих пор точно не установлено.

Химеризм мозаичного типа

Персистенция остаточных гематопоэтических клеток хозяина, обычно называемая химеризмом мозаичного типа, часто встречается после трансплантации костного мозга при β-талассемии (Andreani, 1996). Снижение дозы бусульфана или циклофосфамида для создания условий режимов, приводит к высоким уровням химеризма мозаичного типа, что является фактором риска для отторжения трансплантата.

Ни у одного из больных, у которых отмечалась полная донорская приживляемость, не произошло отторжение трансплантата, тогда, как у 29% пациентов с химеризмом мозаичного типа трансплантат отторгался в течение двух лет после костномозговой инфузии. Несмотря на это, отмечалось состояние долгосрочного (более 2 лет) устойчивого химеризма мозаичного типа после успешной трансплантации костного мозга при талассемии.

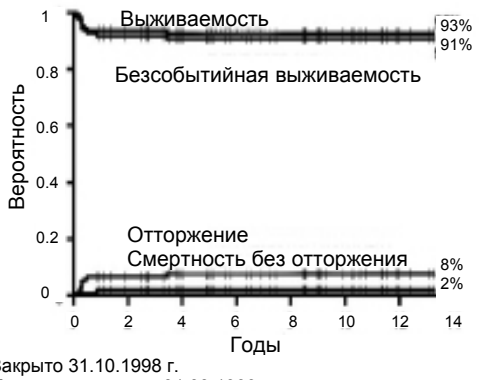
Это наблюдение может оказать существенное влияние на разработку дальнейших стратегий по трансплантации костного мозга.

Медицинское наблюдение после проведения трансплантации

Посттрансплантационное клиническое наблюдение имеет исключительно важное значение. В течение первого года крайне значимым является тщательный мониторинг гематологических параметров и параметров приживления, инфекционных осложнений и заболевания «трансплантат против хозяина».

Долгосрочное последующее медицинское наблюдение с учетом мониторинга развития мультисистемных проблем (перегрузка железом, половое развитие, рост, эндокринные нарушения), связанные с первичной болезнью представляет исключительным интерес. Ряд отчетов указывает на то, что перегрузка железом, хронический гепатит, кардиальная функция и эндокринная недостаточность могут быть более легко излечены после проведения трансплантации, иногда до полного излечения поврежденных органов. Чрезвычайно важно удалить излишек железа после проведения трансплантации. Этого, как правило, можно достичь повторяющейся венесекцией (откачиванием крови в количестве 6 мл/кг с интервалом в 14-дней) (Angelucci, 1997).

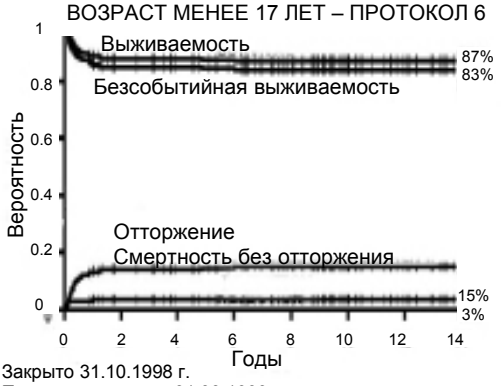
119 КЛАСС 1 ТАЛАССЕМИЯ
ВОЗРАСТ МЕНЕЕ 17 ЛЕТ – ПРОТОКОЛ 6



Закрыто 31.10.1998 г.
Проанализировано 31.03.1999

Рисунок 1: Вероятности по Каплану – Мейеру выживаемости, безсобытийной выживаемости, отторжения и смертности без отторжения среди 119 больных талассемией в возрасте менее 17 лет, относящихся к I классу.

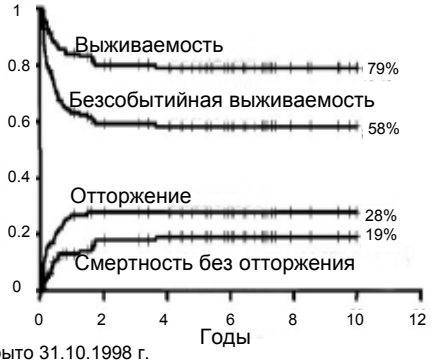
291 КЛАСС 2 ТАЛАССЕМИЯ
ВОЗРАСТ МЕНЕЕ 17 ЛЕТ – ПРОТОКОЛ 6



Закрыто 31.10.1998 г.
Проанализировано 31.03.1999

Рисунок 2: Вероятности по Каплану – Мейеру выживаемости, безсобытийной выживаемости, отторжения и смертности без отторжения среди 291 больных талассемией в возрасте менее 17 лет, относящихся к II классу.

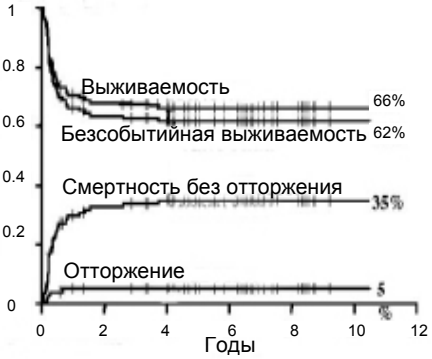
126 КЛАСС 3 ТАЛАССЕМИЯ
ВОЗРАСТ МЕНЕЕ 17 ЛЕТ – ПРОТОКОЛ С CY <20



Закрыто 31.10.1998 г.
Проанализировано 31.03.1999

Рисунок 3: Вероятности по Каплану – Мейеру выживаемости, безсобытийной выживаемости, отторжения и смертности без отторжения среди 126 больных талассемией в возрасте менее 17 лет, относящихся к III классу.

115 ВЗРОСЛЫЕ ТАЛАССЕМИЯ
21 КЛАСС 2 = ПРОТОКОЛ 6
92 КЛАСС 3 = ПРОТОКОЛЫ С ПОНИЖЕННЫМ CY



Закрыто 31.10.1998 г.
Проанализировано 31.03.1999

Рисунок 4: Рисунок 4: Вероятности по Каплану – Мейеру выживаемости, безсобытийной выживаемости, отторжения и смертности без отторжения среди 115 взрослых больных талассемией в возрасте более 16 лет.

Альтернативные подходы к лечению талассемии

13

На сегодняшний день не существует радикального лечения для любой серьезной гемоглобинопатии, за исключением трансплантации костного мозга – возможность, доступная только небольшому количеству больных, которые имеют совместимого донора и находятся в хорошем клиническом состоянии. Другой перспективный подход включает применение терапевтического лечения для окончательной корректировки дисбаланса глобиновых цепей при β-талассемии реактивизацией фетальных глобиновых генов.

Модуляция фетального гемоглобина

Фетальный гемоглобин является преобладающим не-α-глобином человека до 6 месячного возраста, после чего его синтез, как правило, подавляется и повышается продуцирование β-глобинов. Эта схема является нормой даже при мутации генов, как при β-талассемии.

У больнык β-талассемией, в случае продолжения синтеза большого количества фетального глобина (как при наследственной персистенции фетального гемоглобина) отмечается меньший глобиновый дисбаланс и менее тяжелая форма анемии.

Терапевтическая стимуляция фетального глобина могла бы, соответственно, быть полезной для многих пациентов, даже обеспечивая некоторую независимость от переливаний крови.

В настоящее время имеются несколько потенциальных терапевтических методик для корректировки или модулирования основной патологии.

Цитотоксические агенты

Основываясь на результатах наблюдений, свидетельствующих о том, что синтез фетального гемоглобина реактивируется во время восстановления угнетенного костного мозга после применения цитотоксических препаратов, внимание специалистов сосредоточено на возможном применении цитотоксических агентов для лечения серьезных гемоглобиновых нарушений. На протяжении последних 20-25 лет были исследованы несколько цитотоксических агентов, которые изменяют характер эритропоэза, благотворно влияя на экспрессию фетальных γ-глобиновых генов и, таким образом, повышая количество эритроцитов, содержащих HbF (F-клетках) (Pace and Zei 2006; Fathallah and Atweh, 2006; Gambari and Fibach, 2007).

Деметилирующие агенты 5-азацитидин и децитабин принимались некоторыми больными β-талассемией с хорошим ответом, повышая уровень гемоглобина в среднем на 2,5 г/дл и очевидно продлевая продолжительность жизни пациентов на последних этапах заболевания (Lowrey, 1993; Dunbar, 1989; Ley, 1982). Мутагенный потенциал и неустойчивость соединений 5-азацитидина ограничили его исследование. Однако более высокие пероральные дозы децитабина были эффективными при их применении среди бабуинов (Lavelle, 2006). В этом отношении планируется проведение исследований среди отобранных пациентов.

Гидроксимочевина исследовалась среди больных HbE/β-талассемией с низкими ответами, но со сниженным гемолизом (Fuchareon, 1996; Zeng, 1995). Гидроксимочевина оказалась менее эффективной при промежуточной талассемии, по сравнению с серповидно-клеточной анемией, при которой отмечалось уменьшение болевых кризов, а общие показатели здоровья улучшались. Меньшая польза наблюдалась при талассемии, возможно, вследствие того факта, что цитостатические действия гидроксимочевины при данном заболевании ограничены.

Другие агенты

Эритропоэтины (EPO) значительно повышали уровен гемоглобина у некоторых больных промежуточной талассемией, даже снижая потребность в переливаниях у некоторых детей. Таким образом, EPO

могут быть практически полезными для пациентов с относительно низким эндогенным эритропоэтином для их степени анемии (Bourantas, 1997; Nisli, 1996 и 1997; Rachmilevitz, 1998; Singer, 2003). EPO стимулируют выживаемость эритроцитов и могут противодействовать быстрой клеточной смерти (апоптозу), обусловленной преципитацией излишка α-глобиновых цепей при β-талассемии (обзор Silva, 1996; Perrine, 2005).

Короткие цепи производных жирных кислот

Короткие цепи производных жирных кислот индуцируют активность генного стимулятора фетального глобина, приводя к повышению фетального глобина mRNA в 2-6 раз у некоторых пациентов, особенно у тех, кто имеет, по меньшей мере, одну β_0 - талассемическую мутацию и уровень EPO>140 mU/ml (Collins and Perrine, 2005). Их профили приемлемой токсичности увеличивают их потенциал, как долгосрочных терапевтических агентов.

Несколько предварительных исследований с применением внутривенных бутиратов и пероральных фенилбутиратных составов выявили повышение уровня фетального и общего гемоглобина у больных промежуточной талассемией, тогда как у некоторых ранее зависимых от переливаний больных большой талассемией, поддерживалась трансфузионная независимость при домашней терапии в течение 5-7 лет. Изобутирамид индуцировал фетальный глобин и снижал потребности в трансфузии среди больных большой и промежуточной талассемией (Cappellini, 2000; Reich, 2000).

Наиболее эффективным соединением, таким образом, является аргинин битурат. Его недостатком является необходимость внутривенной инфузии вследствие быстрого метаболизма. Пероральные производные, которые сохраняются в течение многих часов после принятия одной дозы и которые стимулируют пролиферацию и выживаемость эритроидных клеток, подобно EPO, будут вскоре подвержены клиническим исследованиям (например, натрий 2, 2-диметибутират) (Boosalis, 2001, обзор Perrine, 2005). Выборочные производные гидроксамовой кислоты проявляли высокую активность при проведении опытов на трансгенных мышах (Cao and Stamatoyannopoulos, 2005).

Сейчас устанавливаются механизмы, при помощи которых короткие цепи производных жирных кислот стимулируют продуцирование γ-глобина. Некоторые производные замещают репрессивный комплекс и приводят к ацетилации генного стимулятора фетального глобина (Mankidy et al., 2006).
Фенилбутират и бутират обуславливают общую гиперацетилацию гистонов, которая ингибирует пролиферацию клеток, и приводит к обратным результатам при талассемии, требуя ограниченного воздействия (пульсовая терапия). Бутираты индуцировали продуцирование фетального глобина приблизительно у 2-3 пациентов с различными молекулярными мутациями и повысили уровень гемоглобина в среднем на 2-3 г/дл при их периодическом применении во избежание антипролиферативных эффектов (Perrine, 2005). Так как различия в метаболизме препаратов значительно влияют на ответ на применение любого препарата, они обязательно будут применяться при широком разнообразии талассемических синдромов (Wilkerson, 2005).
Агенты нового поколения, которые стимулируют эритроидную выживаемость и могут приниматься ежедневно, могут быть значительно более полезными, чем их прототипы первого поколения.

Комбинированная терапия

Хотя фармакологическая индукция фетального гемоглобина у трансфузионно зависимых больных талассемией требует высокопотенциальной индукции фетального глобина, чтобы отлучить пациентов от трансфузий с целью обеспечения возможности восстановления собственного эритропоэза, а также адекватно высокого уровня EPO для стимуляции выживаемости эритроидных клеток и доступности железа для эритропоэза, ожидается, что некоторые такие агенты при их комбинированном применении или при их применении в соответствии с надлежащим графиком, могут привести к комплиментарным эффектам и превратить даже тяжелых больных в трансфузионно независимых.

Например, деметилирующий агент и бутират имеют намного более высокое синергетическое действие, чем дополняющие эффекты в экспериментальных исследованиях (Constantinoulakis, 1989). Такие комбинации имеют отличный потенциал для лечения пациентов с различными синдромами.

Подход к рациональным комбинациям на сегодняшний день может основываться на начальном уровне HbF пациента, уровне общего гемоглобина и EPO (обзор Perrine, 2005). Должны быть запланированы клинические исследования для нахождения оптимальной комбинации препаратов для разных подгрупп пациентов.

Идея о применении генной терапии для лечения гемоглобинопатий (талассемии и серповидно-клеточной анемии) является, в целом, достаточно рациональной. Запасы эритроцитов постоянно пополняются гематопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) костного мозга. Соответственно, стабильная пересадка нормально функционирующей копии β-глобиновых терапевтических генных единиц в собственные ГСК пациентов приведет к генерации нормальных, а не пораженных эритроцитов (Примечание: необходимость в донорском костном мозге отсутствует).

Ряд основных открытий и технических достижений в генной терапии за последние 20 лет, в особенности с 2000 года, свидетельствует о том, что генная терапия представляет собой серьезную возможность для развития лечения гемоглобинопатий в ближайшем будущем.

В 1987 году группа под руководством профессора Фрэнка Гросвельда (Frank Grosveld) открыла основной регулятор β-глобинового генного семейства, известный как локусконтролирующий район (LCR). Было обнаружено, что присоединение LCR к β-глобиновой генной единице дает возможность гену эффективно и воспроизводимо переключаться и продуцировать достаточно высокий уровень β-глобинового протеина для достижения благоприятного терапевтического эффекта при репродуцировании в генном терапевтическом контексте (Levings and Bungert, 2002; Stamatoyannopoulos, 2005).

Стабильное введение LCR-β-глобиновой терапевтической генной единицы в гематопоэтические стволовые клетки пациента производится через вектор доставки ретровирусов, что приводит к постоянному сплайсингу или интеграции терапевтических генов в ДНК ГСК, которые затем сохраняются для жизни. Как правило, протокол генной терапии включает процедуру ‘ex vivo’. ГСК изолируются от костного мозга пациента и инфицируются или преобразовываются LCR-β-глобиновым ретровирусным вектором. Откорректированные клетки затем возвращаются пациенту, который тем временем подвергается химиотерапии (как при донорском трансплантате костного мозга) до частичного или полного разрушения их пораженного костного мозга (Persons and Tisdale, 2004).

Ранние исследования с использованием LCR-β-глобиновых генных ретровирусных векторов, основанные на мышином MoLV вирусе и применении процедуры ‘ex vivo’ в животных моделях, четко подтвердили данный принцип. Однако оказалось очень сложным размещать LCR-β-глобиновые генные единицы в пределах MoLV ретровирусных векторов и производить их. Кроме этого, LCR-β-глобиновые терапевтические генные единицы, которые могли быть инкорпорированы в эту векторную систему, были неэффективными в продуцировании устойчивого и достаточно высокого уровня β-глобинового протеина, обладающего терапевтической ценностью (Antoniou and Grosveld, 1999).
Основное открытие произошло в 2000 году, когда лаборатория профессора Мишеля Саделейна (Michel Sadelan) сообщила о работе, включающей тестирование LCR-β-глобиновой терапевтической генной единицы в пределах класса ретровируса, известного, как HIV-лентивирусный (LV) вектор (рисунок 1; Mey et al., 2000). Профессор Саделейн впервые продемонстрировал, что LV-вектор может легко размещаться в более крупных и эффективных версиях β-глобинового терапевтического гена, связанного с тремя наиболее мощными LCR-элементами (HS2, HS3, HS4), и что применение данного вектора в ‘ex vivo’ процедурах по трансплантации костного мозга могут полностью излечить или облегчить β-талассемическое состояние в моделях данного заболевания среди мышей (May et al., 2000; Rivella et al., 2003).

С тех пор группами в США и Европе были созданы собственные версии LCR-β-глобинового генного LV-вектора (Persons and Tisdale, 2004; von Kalle C. et al., 2004; Sadelain et al., 2006). Наименьшие версии LCR-β-глобинового генного LV-вектора включали только LCR-элементы HS2 и HS3 в свои схемы, что значительно облегчало векторное производство (Miccio et al., 2006).

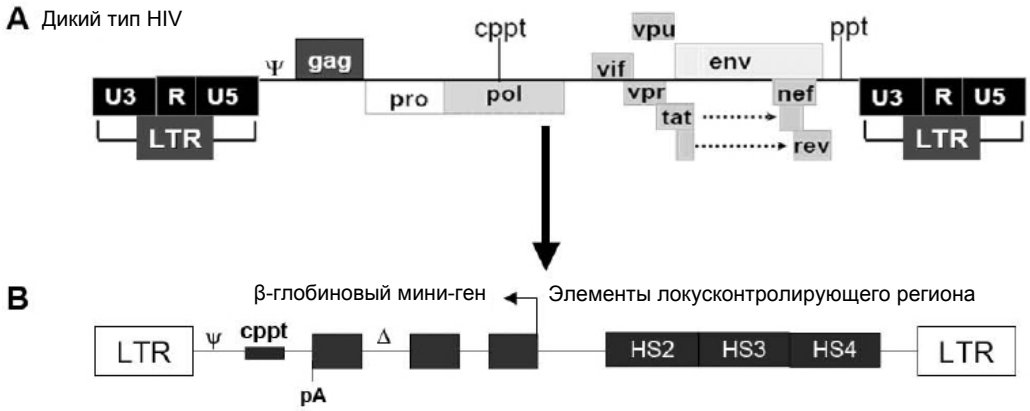


Рисунок 1. Иллюстрация того, как лентивиральный вектор, содержащий β-глобиновую терапевтическую генную единицу, производится из обычного (дикого типа) HIV-вируса.
А. Структура и генная организация дикого типа HIV-вируса.
Б. Замещение обычных генов дикого типа HIV-вируса β-глобиновой терапевтической генной единицей локусконтролирующего региона производит лентивиральный вектор.
Примечание: были задействованы комбинации элементов локусконтролирующего региона HS2/HS3/HS4 или HS2/HS3

Во всех этих случаях исследователи обнаружили высокую эффективность в излечении заболевания в моделях β-талассемии или серповидно-клеточной анемии у мышей. Кроме этого некоторые группы выявили, что, в лабораторных условиях трансдукция человеческих ГСК, полученных из костного мозга пациентов с тяжелой формой большой талассемии с LCR-β-глобиновым генным LV-вектором, могут корректировать дисбаланс глобиновых цепей в полученных эритроцитах (Persons and Tisdale, 2004; Sadelain et al., 2006; von Kalle C. et al., 2004; Roselli et al., 2006).

Оставшиеся проблемы, требующие рассмотрения для повышения эффективности и безопасности LCR-β-глобинового генного LV вектора, включают: (1) вопроизводимость функции векторов; в настоящее время имеется значительная вариабельность в экспрессии LCR-β-глобинового терапевтического гена (включая его полное отключение), зависящая от участка, где был интегрирован LV-вектор в пределах ДНК ГСК (например, см. May et al., 2000; Miccio et al., 2006; Han et al., 2007); (2) инсерционный мутагенез: интеграция LCR-β-глобинового генного LV-вектора в ГСК ДНК может подорвать функцию клеточных генов хозяина, что приводит, в чрезвычайной ситуации, к лейкзоподобному состоянию (von Kalle C. et al., 2004), как это было отмечено в клинических исследованиях с использованием ретровирусных векторов для генной терапии X-связанной тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (SCID-X1; см. Nienhuis et al., 2006), которая также поражает ГСК пациентов. Некоторые исследователи, соответственно, включили куриный β-глобиновый LCR-элемент cHS4 в свою схему

LV-вектора в попытке «отделить» LCR-β-глобиновую генную единицу, которая приводит к некоторому улучшению вопроизводимости функционирования (Persons and Tisdale, 2004; von Kalle C. et al., 2004; Sadelain et al., 2006). Кроме этого, было выдвинуто предположение о том, что cHS4 элемент может защищать гены хозяина в пределах ГСК от вмешательства со стороны LCR-β-глобиновой терапевтической генной единицы и, соответственно, стимулировать безопасность, хотя это до сих пор это не было формально продемонстрировано.

Эти исследования в 2006 году привели к началу первой Фазы I/II клинического исследования в области генной терапии по изучению гемоглобинопатий. Исследование проводится профессором Филиппом Лебулхом (Philippe Leboulch) в Париже и направлено на излечение пяти пациентов с β-талассемией и пяти пациентов с серповидно-клеточной анемией в возрасте 5-35 лет. Протокол включает ‘ex vivo’ подход, пациенты проходят полную химиотерапевтическую традиционную программу с применением бусулфекса для разрушения их пораженного костного мозга (Bank et al., 2005). До конца 2006 года два пациента с β-талассемией были вылечены. Однако еще слишком рано говорить о возможных результатах данного исследования.

Это исследование включало некоторые противоречия, в основном связанные с применением полной традиционной химиотерапевтической программы с высокой степенью риска, как часть протокола, чья эффектность до сих пор не установлена, не считая того, что уже достигнуто на сегодняшний день с трансплантацией костного мозга доноров – сиблингов.

Мы с нетерпением ждем результатов данных исследований, а также начала будущих исследований со схемами LV-вектора с профилями более высокой эффективности и безопасности.

Психологическая поддержка при талассемии

15

Почему так важна психологическая поддержка?

Сейчас общепризнанным является то, что талассемия, как и многие другие болезни, имеет серьезные психологические последствия. Путь, по которому семьи и пациенты придут к принятию заболевания и его лечения, будет иметь исключительно важное влияние на выживаемость и качество жизни пациента. Без понимания и принятия заболевания и его последствий больные не смогут справиться с трудностями продолжительных трансфузий и хелатотерапии, что приведет к повышенному риску осложнений и плохой выживаемости. Ключевую роль для лечащих врачей и других профессионалов здравоохранения играет оказание содействия больным и их позитивный настрой.

Соблюдение лечебного режима является основной задачей, однако общее принятие больным своего патологического состояния представляет собой ключ к нормальному развитию в детстве и взрослом возрасте.

Ежемесячный контакт с местными талассемическими центрами с первого года жизни позволит врачам и другим членам медицинской команды указывать основные ориентиры для общего состояния здоровья пациента, включая его общее отношение к заболеванию и хорошее самочувствие. Помимо этого, такое регулярное взаимодействие обеспечивает всему персоналу, и, в частности, лечащему врачу хорошую возможность стимулировать физическое, эмоциональное и социальное развитие пациента, принимая на себя роль традиционного «семейного доктора», как защитника общего хорошего самочувствия больного.

Успех лечения талассемии основан, в основном, на создании терапевтического альянса между медицинским персоналом и пациентом на протяжении всего течения болезни. В связи с преимущественной ориентацией и акцентом на самом заболевании во время медицинского обучения, многим профессионалам здравоохранения сложно принять психологические требования при лечении хронических наследственных заболеваний. Это может быть более сложным при талассемии, так как пациенты часто выражают негативное отношение, которое может осложнить процесс общения. Более того, после многих лет лечения пациенты и их семьи могут быть лучше осведомлены о заболевании, чем неопытные профессионалы здравоохранения – фактор, который подрывает предполагаемую роль медицинского специалиста. В совокупности эти факторы могут привести к трудностям в поддержании искренного и всестороннего общения, которое является жизненно необходимым для успешного преодоления талассемии.

Психология наследственного хронического заболевания

Каждое генетическое заболевание, вне зависимости от его этиологии, подразумевает чувство вины, которое может наносить вред установлению первоначальных отношений между родителями и новорожденным. Так как клинические проявления заболевания развиваются в первый год жизни, оно может также оказать негативное влияние на дальнейшие взаимоотношения «родители-ребенок». Более того, лечение является эмоционально требовательным, так как трансфузии и хелатотерапии требует повторяющихся инвазивных процедур и посещений больницы.

Хронический характер болезни является мощным источником эмоциональных проблем, которые усложняются на каждом значительном этапе развития жизни больного. Больные могут чувствовать, что

они отличаются от других, а также ощущать свою изолированность или одиночество. Их душевное состояние может быстро меняться от состояния депрессии к злости и наоборот. Работники здравоохранения должны быть готовы принимать эти смены настроения и помогать пациентам справляться со своими чувствами, находя путь для их «нормализации», который затем станет их индивидуальным стилем во взрослой жизни.

В целом, хорошее лечение способствует личностному развитию и достижению целей в жизни, тогда как плохое лечение делает это развитие сложным и непредсказуемым.

Общение: медицинские работники и пациенты

Медицинским работникам следует, по мере возможностей:

- Слушать – быть заинтересованными в эмоциональном и фактическом опыте пациента
- Принимать – уважать точку зрения пациента и быть восприимчивыми ко времени персонального общения
- Разделять – быть чувствительными к положительным и отрицательным чувствам пациента
- Понимать – на эмоциональном, а не только интеллектуальном уровне
- Поддерживать границы – оказывать поддержку и помощь, однако помнить о своей роли врача

Хорошая коммуникация с медицинскими работниками может быть исключительно полезной для пациента, помогая ему лучше справляться с талассемией и поддерживать чувство гармонии. Это также может быть исключительно важной для специалистов области здравоохранения, как с медицинской, так и эмоциональной точки зрения. Когда работник здравоохранения поддерживает постоянный диалог со своими пациентами, он обычно открывает у пациентов с талассемией такие способности, которые в значительной степени превосходят способности их ровесников при столкновении с такими серьезными жизненными вызовами, как рождение или смерть, любовь или одиночество, возможности или ограничения.

Забота о «нормальном» развитии

Параметры и методология ведения дискуссии исключительно важны на протяжении всего течения заболевания, однако они играют особенно значимую роль для наиболее фундаментальных периодов в опыте пациента и родителей: в начале и на первом этапе заболевания коммуникационная работа проводится с родителями, но ребенок должен также быть вовлечен в этот процесс как можно скорее. С возраста от трех до пяти лет маленькие пациенты начинают задавать сложные вопросы о продолжительности лечения и возможностях выздоровления. В этом отношении нужно быть чувствительными и честными. Беседы с пациентами и их родителями рекомендуются ближе к подростковому возрасту, однако крайне важными остаются индивидуальные беседы с взрослыми пациентами.

Как сообщить о диагнозе

В качестве примера полезно сосредоточиться на сообщении диагноза, так как это является естественной начальной точкой всего течения заболевания и может навсегда позитивно или негативно окрасить терапевтические отношения.

Для создания идеальной ситуации необходимо учесть следующие моменты:

- Выбранные комната и время направлены на обеспечение атмосферы, которая будет способствовать надежде и оптимизму, и не будет ввергать пациента в депрессию или угнетенное душевное состояние.
- Диагноз следует обсуждать вместе с обоими родителями, имея достаточно времени для того, чтобы выслушать их опасения и беспокойства и ответить на их вопросы.
- Информация должна быть искренней, полной и, при необходимости, ее следует повторять. Груз негативных эмоций может быть таким большим, что пациенты могут запутаться даже в том случае, если им неоднократно была предоставлена полная информация.
- В месяцы, следующие за сообщением диагноза, дискуссию можно возобновить, уделяя такое же внимание всем аспектам ситуации. Предпочтительно, чтобы эту дискуссию проводил тот же доктор для сохранения преемственности и непрерывности коммуникационного процесса.

Такое же внимание необходимо уделять на каждом значимом этапе для того, чтобы наилучшим образом поддержать пациента и родителей справиться с травмирующей информацией.

Психологическое влияние анемии и трансфузий

Тяжелая анемия вызывает у больных ощущение слабости и уязвимости. Поддержание надлежащего уровня гемоглобина путем проведения оптимальной трансфузионной терапии (см. главу 2 «Гемотрансфузионная терапия при большой β-талассемии») ослабляет эти симптомы и снижает опасения пациента по поводу собственной смерти. Однако понижение гемоглобина во время межтрансфузионных интервалов может позволить данным симптомам возобновиться. В такие моменты больные ощущают внутреннюю нестабильность и переполнены сомнениями в отношении своих физических способностей. Более того, вследствие риска трансфузионно-передаваемых заболеваний постоянно присутствует страх быть зараженным, который может быть усилен реальными причинами (высокий риск передачи) или эмоциональным состоянием пациента. Этот факт подкрепляет амбивалентность пациентов в отношении терапии.

В любом случае необходимость в периодических трансфузиях свидетельствует о том, что жизненная энергия исходит от других людей, подразумевая зависимость на физическом уровне, которая может внедряться на ментальный уровень, ограничивая личностное развитие. Кроме этого трансфузионная терапия не приводит к излечению; она просто «латает» анемию на месяц, обеспечивая жизнь и хорошее самочувствие, однако (даже при отсутствии инфекций) приводит к перегрузке железом, которая требует дополнительного долгосрочного лечения.

Эта комбинация преимуществ и недостатков трансфузий соответствует психологическим реакциям пациентов на их лечение.

Пациенты, получающие регулярные трансфузии, могут переживать как позитивные чувства, такие, как благодарность за жизнь, так и негативные чувства, такие, как страх и злость в связи с собственным «разрушением».

Психологические аспекты хелаторной терапии

Лечебному персоналу следует быть осведомленным об эмоциональных аспектах хелатирования, так как соблюдение терапевтического режима определяет дальнейший прогноз пациента (см. таблицу 1).

Психологические аспекты	Подкожное хелатирование	Пероральное хелатирование
Агрессия	+	-
Эффект лечения - “заплатки”	+	+
Нарушение образа тела	+	-
Ежедневное напоминание	+	+
Ощущение «не такой, как все»	++	+
Недостаток проверки	+	+
Постоянное обязательство	+	+

Таблица 1

В целом, хелатирование является психологически требовательной терапией, так как:

- Железохелатирование не исцеляет, а скорее лечит основные осложнения базовой терапии (трансфузии), являясь «заплатой другой заплаты»
- Как и трансфузия, оно является ежедневным напоминанием о заболевании
- Оптимально начинать хелатирование на первом году жизни
- Эффективность препарата не может быть быстро и точно проверена и установлена пациентом. Соответственно, соблюдение лечебного режима – это функция доверия; можно сказать, что оно отражает качество терапевтических отношений “медицинский персонал – пациент” и веры пациента в долгосрочную перспективу и пользу лечения.

Подкожное хелатирование

Парентеральное лечение подразумевает небольшое агрессивное действие, проводимое пациентом в отношении самого себя самостоятельно или осуществляемого в его отношении близкими ему людьми. Кожные проколы от иголок приводят к повреждению внешнего вида тела пациента. Пациент может чувствовать себя «полным дырок, как сито».

Временные ограничения и ограничения в движении, связанные с использованием инфузионного насоса, порождают чувства отличия от других и чувство собственной ограниченности.

Родители могут:

- Еще не преодолеть шок от диагноза. Проведение инфузий может быть болезненным для них, так как они чувствуют ответственность за дискомфорт своего ребенка.
- Применять хелатирование, как инструмент контроля, когда ребенок достигнет подросткового возраста.

Пациенты могут:

- Выбрать и принять отношение категорического отказа, чувства «истязания» вместо принятия излечения от заболевания.
- Использовать любую возможность или оправдание для избежания ежедневной инфузии.
- Неоднократно выбирать одни и те же участки для введения иголок, чтобы избежать повреждения внешнего вида тела.

Врачи могут:

- «договориться» с пациентом о назначении ему меньшего количества десфериоксамина скорее по психологическим причинам, чем в связи с рациональными соображениями относительно баланса железа.

- косвенно поддерживать пациентов, не соблюдающих лечебный режим, для предотвращения развития отрицательных психологических состояний.

Так как основной мотивацией всех вышеуказанных реакций или отношений является, как правило, желание обеспечить облегчение дискомфорта пациента и помочь ему почувствовать себя лучше, долгосрочные эффекты такого поведения являются губительными для физического здоровья пациента и его эмоционального самочувствия.

Пероральное хелатирование

Пероральное введение препаратов значительно облегчает многие практические аспекты хелатотерапии с применением десфериоксамина. Для некоторых пациентов (и некоторых работников здравоохранения) переход на пероральоне хелатирование может казаться «решением всех проблем». Однако на самом деле пероральное хелатирование только помогает избежать ежедневных «дырок» на коже и, соответственно, нарушения внешнего вида тела человека. Пациенты, принимающие пероральные хелаторы, все равно должны ежедневно сталкиваться с ощущением своего отличия от других и недостатком возможностей и средств для быстрой оценки влияния лечения. В данном контексте, некоторым пациентам, даже находящимся на пероральном хелатировании, сложно поддерживать адекватное соблюдение лечебного режима.

Рекомендации:

- Определить и разрешить основные практические вопросы оптимального проведения хелатирования (см. главу 3 «Перегрузка железом»)
- Избегать осуждающих, критичных высказываний или запугивания пациентов
- Уделять надлежащее внимание психологическим аспектам заболевания, так как их недооценка подрывает эффективность терапевтических взаимоотношений «медицинский персонал – пациент» с повышением риска неудачи лечения
- Оказывать поддержку, а не требовать или приказывать
- Содействовать как можно более раннему переходу от общения с родителями к общению с пациентами. Многие пациенты с талассемией могут начинать контролировать свой терапевтический режим с 6 лет. Раннее начало самостоятельного контроля собственного лечения ограничивает чрезмерную опеку со стороны родителей и стимулирует самостоятельность пациентов младшего возраста. Это также облегчает жизнь родителей и в конечном итоге улучшает качество жизни всей семьи в целом.
- Способствовать развитию у пациентов чувства гордости и ощущения победы за достижение взаимно согласованных терапевтических целей
- Помнить, что точное долгосрочное соблюдение терапевтического режима содействует развитию хорошей способности и уверенности в собственных силах и является ключевым позитивным фактором поддержания хорошего эмоционального самочувствия.

Психологические последствия осложнений

В подростковом или раннем взрослом возрасте могут происходить различные осложнения заболевания. Психологические последствия таких осложнений зависят скорее от их уровня, чем от их начала. В целом, асимптоматические осложнения не требуют медицинского вмешательства и наносят незначительный ущерб качеству жизни. Однако при появлении таких тяжелых осложнений, как сердечное заболевание или диабет, пациенты проходят период психологической адаптации. Они должны интегрировать надежды, энтузиазм и желания, типичные для молодости, с нарушенным физическим состоянием и медицинскими особенностями, типичными для более старшего возраста. В такой ситуации пациенты, не получившие надлежащей поддержки, могут ощущать себя «безнадежно разрушенными», отказываясь от здоровья и продолжительной терапии.

В таблице 2 отображены влияния наиболее распространенных осложнений (умеренная/тяжелая стадия) на эмоциональный баланс пациентов.

Осложнение	Терапевтическая нагрузка	Влияние на ежедневную жизнь	Чувство отличия от других	Зависимость	Ощущение Травмы	Волнение о смерти
Гипогонадизм	+++	++	+++	+	++	-
Гипотиреоз	+	-	+	-	++	-
Гипопаратиреоз	++		++	+	+	++ -
Остеопороз	++	++	++	+	++	-
Диабет	+++	+++	+++	+++	++	+
Сердечное заболевание	+++	+++	+++	++	+++	+++
Гепатит	-/+++	++	++	+	+++	+

Таблица 2

В отличие от прошлого опыта, последние достижения в железохелатирующей терапии привели к значительному прогрессу в выживаемости, в спасении больных от острых угрожающих жизни сердечных заболеваний и, в целом, к улучшению качества жизни. Терапевтический персонал должен поддерживать положительные перспективы и надежду на положительный исход у пациента. Даже в очень тяжелых случаях остается возможность бороться с болезнью, совместно ища пути принятия новых ограничений, связанных с конкретной ситуацией.

Вызовы взрослым пациентам

Если заболевание полностью компенсированное, физические состояния позволяют больному талассемией делать свои выборы во взрослой жизни без каких-либо ограничений. Однако даже в этом идеальном состоянии на психологическом уровне молодые совершеннолетние больные талассемией могут встречаться со многими трудностями при решении повседневных задач взрослой жизни, не свойственных здоровым людям их возраста, в особенности с теми, которые связаны с независимостью и ответственностью.

Новая работа или начало новых важных романтических отношений могут повысить ощущение собственной неадекватности. В некоторых случаях может иметь место эмоциональный кризис, при котором необходима психологическая поддержка.

Лечебный персонал должен сопровождать больного в течение всей его жизни, уважительно относясь к его хрупкости, чувствительности и предоставляя необходимые ресурсы для психологической поддержки. Наиболее распространенной ошибкой со стороны работников здравоохранения является их гиперопека или равнодушие. С другой стороны, должна быть предоставлена специальная помощь для предупреждения вторжения в личную жизнь пациентов.

Обзор психологических задач

В рамках оказания психологической помощи пациенту медицинские работники должны:

- Предоставлять информацию, которая обеспечивает больных пониманием сущности и механизмов своего заболевания
- Помогать больным и родителям говорить и выражать свои чувства в отношении заболевания

- Содействовать принятию больным своего заболевания и заботе о нем
- Поддерживать реалистические надежды
- Способствовать «нормальному» образу жизни больного и поддерживать их самооценку
- Поддерживать полноценное развитие во взрослой жизни.

Воплощение этих целей в жизнь требует от работников здравоохранения быть:

- Непредубежденными в отношении психологических аспектов лечения наследственных заболеваний
- Быть нормально психологически развитыми
- Быть чувствительными к специальным аспектам этого хронического наследственного заболевания
- Быть доступными для обеспечения сопровождения и поддержки больного в течение всей его жизни.

Очевидно, что одному медицинскому специалисту невозможно обеспечить всю описанную выше поддержку больному, если организация системы здравоохранения не обеспечивает возможность работы с пациентами в течение всей их жизни. «Ротация» опытных профессионалов в разные отделения может серьезно навредить психологическому состоянию, лечению и прогнозу пациента. Соответствующая психологическая поддержка, соответственно, требует не только мотивированных и компетентных клиницистов, но также предполагает такую организационную структуру, которая позволяет успешно предоставлять оптимальную и широкомасштабную медицинскую помощь.

Общая медицинская помощь и образ жизни при талассемии 16

Образ жизни

Если заболевание полностью компенсировано с помощью наилучшего лечебного режима, пациент с большой талассемией может вести подобный нормальному сверстнику образ жизни и проходить все этапы физического и эмоционального развития с детства до зрелости, включая опыт рождения детей.

Лечебный персонал стимулирует такое развитие, пытаясь снизить, насколько это возможно, ущерб, наносимый заболеванием личной и социальной жизни больного. В случаях, когда заболевание не может быть полностью компенсировано соответствующими трансфузионными схемами, эти препятствия должны быть реалистично и позитивно приняты во внимание путем информирования и воодушевления пациента и анализом ограничений во времени и лечебном графике.

С практической точки зрения лечебный персонал должен:

- Управлять процессом лечения и отслеживать терапевтические графики для того, чтобы минимизировать любое излишнее влияние на нормальную ежедневную деятельность
- Быть осведомленными об особых психологических аспектах оказания медицинской помощи при хронических состояниях (см. главу 15 «Психологическая поддержка при талассемии»).

Конфиденциальность vs. открытость

Больной должен иметь право решать, когда и кому сообщать о своем заболевании и говорить ли о нем вообще.

Это право должно учитываться до рассмотрения любых других точек зрения (родителей, родственников, сотрудников школы или больницы, официальных органов).

Персонал должен:

- Обеспечить конфиденциальность личности больного и данных во всех обстоятельствах, стараясь соблюдать местные, международные законы и правила конфиденциальности частной жизни, если они не противоречат правам пациента
- Содействовать как можно более раннему пониманию родителями аспектов, связанных с заболеванием (например, обучение родителей принимать решение с ребенком с возраста 6 лет о необходимости и способе информирования сотрудников школы о его заболевании)
- Содействовать родителям в формировании реалистической и сбалансированной позиции между открытостью и сокрытием информации в отношении заболевания.

Школа

Если уровень гемоглобина больного поддерживаются близко к значениям, рекомендованным в данной книге, не существует никаких препятствий к получению пациентом академического образования. Если уровень гемоглобина слишком низок, больной может сталкиваться с трудностями в школе. Однако есть огромное множество индивидуальных вариантов.

Хотя из-за обычных трансфузионных графиков и графиков последующего медицинского наблюдения имеется необходимость пропускать занятия в школе, это не должно происходить в таком объеме, чтобы лечение отрицательно влияло на процесс обучения.

Дом

Спленэктомированных больных следует предупредить о риске содержания дома домашних животных из-за возможности укусов, которые повышают риск сепсиса (Capnocytophaga canimorsus-связанного).

В некоторых районах может быть необходимость в дополнительных профилактических мерах вследствие специфического риска инфицирования (см. пример о Pythiosis в Таиланде в главе об инфекциях). Больные с активным вирусным гепатитом или другими вирусными заболеваниями должны соблюдать общие меры предосторожности для минимизации риска передачи инфекции членам своей семьи.

Работа

В целом, для пациентов важно иметь позитивный настрой в отношении своей возможности работать.

При хронических заболеваниях склонность к гиперопеке является частой проблемой для всех людей, вовлеченных в данную ситуацию (родителей, медицинского персонала, друзей больных и самих больных). Это может быть отчасти полезным, когда возможности лечения ограниченные, а физическое состояние больных плохое. Однако больные, которые успешно проходят высококачественное лечение, не сталкиваются с трудностями в выполнении работы непосредственно в результате их заболевания.

В зависимости от страны талассемия может признаваться, как причина определенного уровня нетрудоспособности, что приводит к льготам и специальным условиям трудовой занятости. Так как это может помочь семье и больному с практической точки зрения, необходимо обращать внимание на то, чтобы такие льготы не влияли отрицательным образом на позитивное отношение к нормальному состоянию, а также на самооценку и способность работать (см. главу 15 «Психологическая поддержка при талассемии»).

Симптоматическое сердечное заболевание и остеопороз могут затруднить выполнение больными определенного рода физических заданий, и следует предоставить специальные медицинские рекомендации по ограничению активности.

Сексуальная и репродуктивная жизнь

Внешние отличия (черты лица, рост и цвет кожи) могут повлиять на уверенность в себе и участие в социальной жизни. В период полового созревания отсутствие или задержка полового развития особенно болезненно воспринимается больными. Своевременное оптимальное лечение гипогонадизма ограничивает такого рода влияния. Необходимо также обратить особое внимание на те опасения, которые присутствуют у носителей вирусной инфекции, в отношении их безопасного сексуального поведения.

Общее улучшение здоровья больных талассемией, особенно в индустриальных странах с высоким уровнем дохода, говорит об их способности иметь детей, самопроизвольно или путем индуцирования беременности. Отношение больных к вопросу воспроизводства может быть самыми различным – от разрушающего чувства психологической неадекватности до переоценки потенциальных рисков и трудностей. Лечебный персонал должен помогать больному и его партнеру достигать уравновешенного состояния. Решение в отношении того, индуцировать ли беременность медицинским путем, может быть сложным, и в этом контексте должны быть серьезно рассмотрены ожидания больного и партнера, риски беременности и долгосрочный прогноз для пациента. Необходимо проведение исчерпывающего консультирования для тщательного исследования всех аспектов.

Повседневная медицинская помощь

Вакцинация

У больных талассемией отсутствуют причины для уклонения или откладывания проведения стандартной рекомендованной вакцинации.

Дополнительная вакцинация для пациентов с талассемией рассматривается в главе, посвященной инфекциям.

Стоматологическая помощь

Больные, которым не проводятся трансфузии или им было проведено недостаточно трансфузий, или проведение трансфузий было начато на более позднем этапе развития заболевания, могут иметь некоторые изменнения лицевых костей вследствие увеличения объема костного мозга. Это может повлиять на рост зубов и привести к неправильному прикусу. Ортодонтическое лечение может быть успешным для улучшения жевательной функции и/или корректировке неэстетичного внешнего вида зубов. Ортодонтический график должен учитывать особые характеристики костного заболевания при талассемии для того, чтобы предотвратить неустойчивость и потерю зубов. В основе организации терапевтического графика должен лежать уровень остеопороза верхней челюсти.

Путешествие

Поездки влекут за собой определенную степень риска, которая повышается, если больной не может получить качественного местного лечения. Если больной выезжает в отдаленную страну, жизненно важным является получение им соответствующей страховки для поездки, чтобы в случае развития серьезного осложнения, он мог бы немедленно вылететь домой с предоставлением любого необходимого медицинского содействия. Если пациент планирует поездку, терапевтический персонал должен, насколько это возможно, обеспечить его информацией о ближайшей больнице, предоставляющей необходимые услуги и владеющей необходимым опытом в лечении талассемии. Как для любого путешественника, для больного должна быть проведена подробная консультация в отношении инфекционных рисков в стране, которую он собирается посетить, и должны заранее быть сделаны все необходимые вакцинации и соблюдены все предварительные профилактические меры. Особое внимание необходимо уделить распространенности в стране малярии (см. ниже).

Кровь

В идеале, переливания крови должны всегда проводиться пациенту в одном и том же месте. Планы по проведению поездки должны быть скоординированы с трансфузионным графиком пациента для того, чтобы избежать проведения переливания в каком-либо другом учреждении, особенно при посещении районов, где запасы крови содержат высокий риск инфекции.

Хелатирование

Путешествие и отпуск должны быть организованы таким образом, чтобы не нарушать проведение регулярного хелатирования, и медицинский персонал не должен потакать отношению типа «бедный парень». Однако при рассмотрении запросов на корректировку графика хелатирования должны учитываться и некоторые практические аспекты (например, подросток планирует свою первую поездку в лагерь со сверстниками) и аспекты, связанные с отношениями (т.е. конфиденциальность или открытое информирование о своем заболевании).

Спленэктомия

Спленэктомированные больные должны всегда путешествовать с антибиотиками для обеспечения быстрого медикаментозного лечения в случае жара, сепсиса или укусов животных. Медицинский персонал не должен поощрять путешествия в страны с высоким риском малярии, так как это заболевание может серьезно повредить пациентам, которым была проведена спленэктомия.

Питание

Общие принципы

Больные талассемией не придерживаются определенных диетических требований, если только для этого нет специальных показаний. В целом, ограничивающую диету легко назначить, однако ее сложно придерживаться на протяжении должного периода времени.

При талассемии у пациента уже есть тяжелый терапевтический график, и добавление дополнительных ограничений без очевидной пользы для здоровья больного является неэффективным.

В период роста рекомендуется нормальное энергетическое потребление с нормальным содержанием жира и сахара. На этапе полового созревания и в течение взрослой жизни полезной для профилактики или замедления развития интолерантности к глюкозе или диабета может быть диета с низким содержанием высокорафинированных углеводов (сахар, сладкие напитки, снэки).

Очевидные подтверждения в отношении того, что какая-либо диета является полезной для профилактики или лечения заболевания печени, отсутствуют, за исключением питания на поздних этапах болезни.

Железо

Для талассемии характерна повышенная абсорбция железа из желудочно-кишечного тракта. Объем зависит от уровня эритропоэза, показателей гемоглобина и других потенциально независимых факторов. Если выпить чашку черного чая вместе с приемом пищи, это понизит абсорбцию железа из пищи, особенно при промежуточной талассемии (de Alarcon, 1979). Однако подтверждения в отношении того, что обедненные железом диеты полезны при большой талассемии, отсутствуют; следует только избегать пищи очень богатой железом (такой, как печенка и некоторые «напитки здоровья» или витаминные коктейли). Больным талассемией не нужно принимать пищевые добавки с железом. Многие продукты детского питания, зерновые завтраки и мультивитаминные составы содержат дополнительное железо, вместе с другими витаминными добавками. Больной, соответственно, должен выработать привычку внимательно изучать информацию на упаковке, в поисках совета специалиста, если это необходимо.

Кальций

Многие факторы при талассемии приводят к истощению запасов кальция в организме. Рекомендуется диета, содержащее достаточное количество кальция (например, молоко, сыр, молочные продукты и капуста).

Однако у некоторых взрослых больных большой талассемией обнаруживается нефролитиаз, и им не стоит принимать добавки кальция, если для этого нет очевидных показаний. Вместо этого необходимо рассмотреть возможность и необходимость соблюдения диеты с низкой оксалатной нагрузкой.

Витамин D также может быть необходим для стабилизации баланса кальция, в особенности при наличии гипопаратиреиоза. При заболеваниях печени предпочтительной является активизированная форма. Однако при использовании добавок необходим тщательный мониторинг для избежания токсичности.

Больные талассемией не должны принимать кальций и витамин D, если только они не предписаны им лечащим врачом.

Фолиевая кислота

У больных талассемией, которым не проводилась трансфузия или которые находятся на низкотрансфузионном режиме, повышается потребление фолатов, и у них может развиться относительная фолатная недостаточность. В этом случае могут применяться специальные добавки (1 мг/день). У пациентов, находящихся на высокотрансфузионном режиме, редко развиваются такие состояния, и им, как правило, не требуется прием добавок.

Витамин С

При перегрузке железом наблюдается повышенная оксидация витамина С, что приводит к недостатку витамина С у некоторых больных. Витамин С может повышать уровень «способного к хелатированию железа», доступного в организме, что повышает эффективность

хелатирования с применением десферioксамина. Однако на сегодняшний день нет подтверждений благоприятного воздействия применения добавок витамина С пациентами, принимающими деферипрон, деферасирокс или комбинированное лечение. Конечно, прием витамина С может повысить абсорбцию железа из кишечника, лабильность железа и, наконец, токсичность железа. Соответственно, прием добавок должен рассматриваться в случаях с пациентами, проходящими лечение с применением десферioксамина (см. главу о перегрузке железом).

Некоторые препараты, такие, как аспирин, или леденцы от боли в горле, как и другая «здоровая пища» могут содержать витамин С, и поэтому их следует избегать. Рекомендуется диета, богатая свежими овощами, включая цитрусовые и овощи.

Витамин Е

При талассемии потребности в витамине Е высокие. Медицинский персонал должен рекомендовать регулярный прием растительных масел, как часть сбалансированной диеты. Однако эффективность и безопасность добавок витамина Е при большой талассемии не были формально оценены, и на сегодняшний день отсутствует возможность дать рекомендации в отношении их применения.

Цинк

Недостаток цинка может развиться во время хелатирования в зависимости от хелатора, дозы и продолжительности. Прием добавок цинка требует внимательного мониторинга.

Злоупотребление психоактивными веществами

Алкоголь

Не следует поощрять употребление алкоголя больными талассемией, так как это может способствовать окислительным нарушениям железа и усиливать влияние гепатита В и С на ткани печени. При наличии всех трех факторов значительно повышается вероятность развития цирроза и гепатокарциномы. Излишнее потребление алкоголя также приводит к сниженной костной формации и связано с риском развития остеопороза. Кроме того, алкогольные напитки могут неожиданным образом взаимодействовать с медикаментами.

Курение

Курение сигарет может оказывать непосредственное влияние на ремоделирование костей, которое сопровождается остеопорозом и связано с неблагоприятными водействиями на общее состояние здоровья.

Употребление наркотиков

Во многих странах среди подростков и молодых людей широко распространено употребление наркотиков. Для человека с хроническим заболеванием употребление наркотиков может быть серьезной угрозой в уже достаточно серьезном патологическом состоянии, нарушая хрупкий баланс факторов, оказывая влияние на физическое и психическое здоровье. Лечебный персонал должен стремиться помочь пациенту поддержать уравновешенное физическое и эмоциональное состояния, учитывая те испытания, с которыми могут столкнуться пациенты подросткового возраста. Основной опасностью, с которой встречаются многие подростки, является то, что употребление наркотиков может быть компенсаторным путем завоевания популярности среди сверстников или возможностью «соответствовать другим». Для молодых людей с талассемией ощущения зависимости, собственного отличия от других и неуверенность могут подтолкнуть пациента к поиску «нормальности» в употреблении наркотиков.

Откровенная беседа об этом может помочь пациенту осознать всю глубину сопровождающих такие злоупотребления рисков.

Оздоровительная деятельность

Физическая активность

В целом физическая активность должна всегда поощряться у пациентов с хроническими заболеваниями.

Больные талассемией должны иметь такое качество жизни и диапазон жизненного опыта, которые были бы максимально похожими на жизнь и опыт здоровых людей. Нет причины избегать привлечения пациентов к занятиям физической активностью в пределах их возможностей и интересов при отсутствии определенных дополнительных медицинских показаний.

Показания, требующие специального внимания, включают:

- **Спленомегалия**: чем больше увеличена селезенка, тем более настоятельно медицинский персонал должен рекомендовать избегать занятий такими видами спорта и физическими занятиями, которые предполагают существенный риск абдоминальных травм.
- **Сердечное заболевание**: умеренная физическая активность является полезной, если она совместима с клиническим состоянием и его лечением
- **Остеопороз**: или боли в спине у взрослых могут ограничить физическую активность. Остеопороз предполагает повышенный риск переломов и, соответственно, при наличии остеопороза следует избегать контактных видов спорта.

Вождение автомобиля

Не требует специального внимания. В некоторых странах наличие сахарного диабета требует специальной проверки и ограничений.

Организация и составление программ работы талассемического центра

17

Важность специализированного талассемического подразделения

Если количество пациентов не является минимальным, организация талассемического подразделения оказывает благоприятной влияние, как с точки зрения функциональности, так и с точки зрения экономической эффективности. Попытки лечить большое количество больных талассемией в крупных многоцелевых отделениях (таких, как педиатрические, онкогематологические и трансфузионные центры) при отсутствии специализированного оборудования являются, как правило, низкопродуктивными, так как большинство ресурсов используются для основной деятельности такого отделения (лечение пациентов с острыми заболеваниями, онкологических пациентов, проведение трансфузии и т.д.).

В специализированном талассемическом подразделении лечащий врач, специально обученный для работы с больными талассемией, наблюдает за всеми аспектами лечения, обращаясь по необходимости к тому или иному специалисту. Персонал, как правило, включает:

- Квалифицированную медсестру
- Кардиолога
- Эндокринолога
- Специалиста по лечению диабета
- Репродуктивного эндокринолога
- Андролога или гинеколога
- Психиатра/психолога
- Социального работника
- Гепатолога
- Специалиста по трансплантации

Подразделение должно быть специализированным, но не изолированным. Персоналу необходима карьерная структура организации с возможностями продвижения и поддержанием регулярных контактов с другими медицинскими отделениями; в противном случае, врачи и средний медицинский персонал могут опасаться потерять умения и навыки, а также возможности карьерного роста, что в результате негативно повлияет на их желание работать в этом подразделении. Крайне важным является то, чтобы ротация кадров в отделении была, по возможности, низкой для обеспечения целостности медицинского обслуживания. В состав персонала должна входить сменная медсестра/старшая медицинская сестра, которая руководит средним медицинским персоналом.

Талассемическое подразделение должно работать на амбулаторной основе: оборудование и возможности проведения вечерних и ночных трансфузий помогает минимизировать неудобства социальной жизни пациентов.

Оказание медицинской помощи детям vs. взрослым пациентам

Существенно важным аспектом является выбор между детским и взрослым лечебными режимами. Детские центры, особенно по лечению большой талассемии, аккумулируют больше опыта по профилактике генетических заболеваний. С улучшением лечебных возможностей все больше пациентов достигают взрослого возраста (рисунок 1) с увеличением количества факторов риска и осложнений. Это требует подхода более близкого к взрослой внутренней медицине.

Каждый перевод пациента от детского к взрослому режиму должен осуществляться аккуратно и плавно:

- Передача всех клинических записей
- Совместное обсуждение прошлых и текущих клинических проблем
- В идеале, взрослый этап лечения должен продолжать тот же клиницист, который вел лечение пациента на детских этапах.

Программа лечения

Трансфузионная терапия должна проводиться в соответствие с процедурами, указанными в главе 2 «Гемотрансфузионная терапия при большой β-талассемии». День проведения трансфузии следует использовать максимально эффективно - необходимо за один визит обеспечить предоставление всего необходимого спектра медицинских услуг и лечения пациента. Это, как правило, включает в себя:

ИЗМЕНЯЮЩЯСЯ СТРУКТУРА КРИВОЙ ВОЗРАСТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СРЕДИ 253 ПАЦИЕНТОВ, НАБЛЮДАЕМЫХ В ТОРИНО

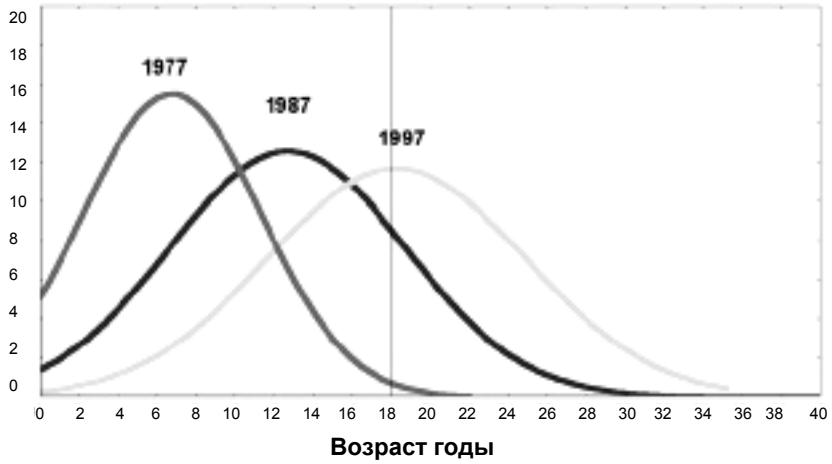


Рисунок 1. Изменяющяяся струкура возрастного распределения среди пациентов с талассемией

- Физическое обследование
- Клинические и лабораторные тесты, график которых составлен лечащим врачом на основе руководства и индивидуальных потребностей пациента
- Клиническое обсуждение записей в истории болезни
- Индивидуальная беседа для постановки целей, обновления важной информации и выслушивания пациента (см. главу 15 «Психологическая поддержка при талассемии»)
- Пациент должен покинуть больницу после проведения трансфузии с обновленной документацией.

Уже разработано несколько программ для обработки данных больных талассемией. Некоторые из них были компьютеризированы и распространены в отдельных центрах по их запросу (см. веб-сайт МФТ: www.thalassaemia.org.cy).

Взаимодействие талассемического подразделения с другими больничными учреждениями

Подразделение должно быть тесно связано с:

- Банком крови
- Общей лабораторией
- При наличии, со специальным лабораторным отделением, которое проводит все специфические процедуры с использованием в диагностике, последующем медицинском наблюдении и мониторинговом лечении талассемии
- Клинические ресурсы отделений педиатрии, внутренней медицины и гематологии/онкологии являются крайне важными для талассемии (см. специалистов).

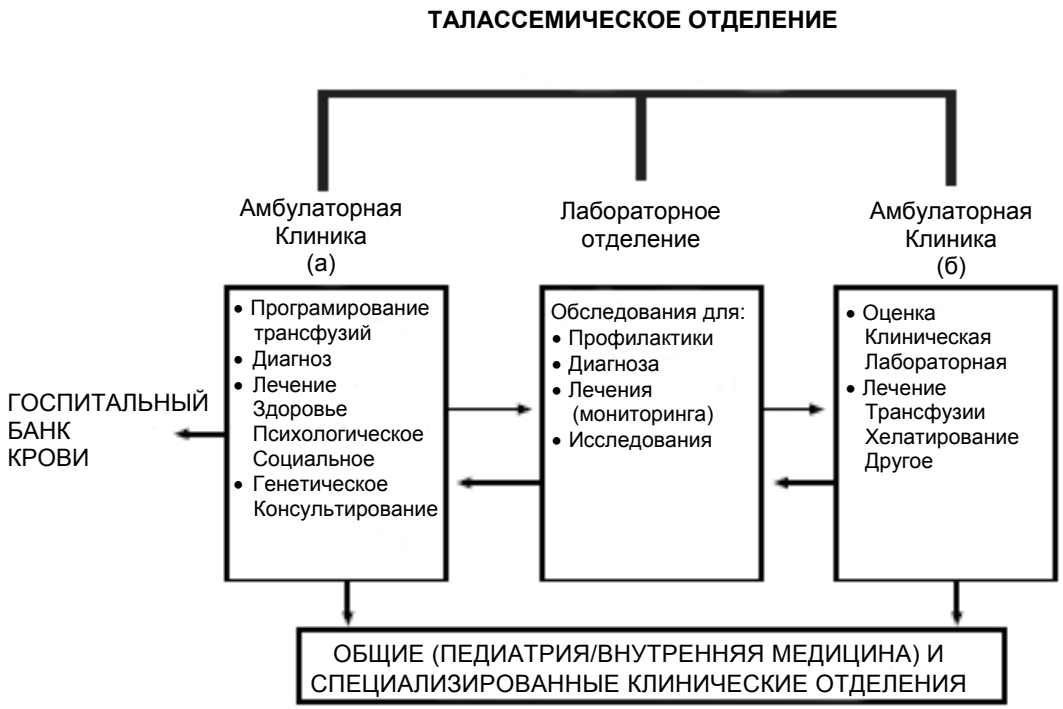


Рисунок 2. Пример организационного взаимодействия талассемического подразделения с другими больничными учреждениями (Kattamis 1989)

Хорошо функционирующий банк крови является исключительно важным для лечения талассемии. К его функциям относится не только заготовка огромного количества крови, необходимой для лечения талассемии, но и сохранение крови в идеальном состоянии для пациента для минимизации рисков проведения трансфузии (например, аллоиммунизация и инфекции). Врач талассемического подразделения должен поддерживать отзывчивость персонала банка крови к потребностям пациентов, которым проводятся регулярные трансфузии.

Руководящий врач должен составлять график регулярных совещаний с персоналом для того, чтобы:

- Сообщать персоналу обновленную информацию о новых аспектах талассемии и ее лечения
- Обсуждать и принимать решения по организационным аспектам деятельности подразделения
- Освещать мотивацию персонала к работе в сфере лечения талассемии для предупреждения профессиональной деградации.

Организация талассемического подразделения

Организация талассемического подразделения оптимизирует лечение, обеспечивая самый высокий возможный уровень комфорта и

удобства для пациентов с талассемией и их семей. Для больных талассемией крайне важно чувствовать то, что отделение – это их собственное место, и что основным приоритетом медицинского персонала является интересы пациента. Долгосрочное лечение подразумевает сотрудничество пациента и его семьи с хорошо организованной командой талассемического подразделения для обеспечения продолжительного адекватного лечения и долгую и продуктивную жизнь больного талассемией.

Талассемическое подразделение должно быть центром профессиональной компетенции и опыта для лечения хронических нарушений. И в этом качестве оно должно иметь возможность предоставлять мультидисциплинарные знания, как описано выше, для улучшения, как выживаемости пациентов, так и качества их жизни. Кроме этого центр предоставит поддержку местным врачам, лечащим пациентов, с ограниченным доступом к передовым центрам, преимущественно вследствие расстояния.

Европейский союз установил критерии для таких экспертных центров (Критерии целевой рабочей группы по вопросам редких заболеваний), которые могут использоваться в качестве стандартов по организации или управлению экспертными или референс центрами. К ним относится:

- Возможность проведения экспертной диагностики
- Экспертное клиническое лечение
- Использование определений результатов и контроля качества, включая уровень выживаемости и осложнений, оценку качества жизни и других измерений интересов пациента
- Достаточная активность – что означает минимальное количество пациентов для обеспечения адекватного опыта персонала по обеспечению квалифицированной помощи
- Высокий уровень экспертизы и опыта персонала
- Эпидемиологический надзор, включая регистры больных
- Сотрудничество с национальными и международными центрами
- Близкие связи с ассоциациями больных.

В такой системе пациент в полном объеме поддерживается самоконтролем и рассматривается в качестве партнера при принятии решений, влияющих на его лечение, факт, который может помочь в соблюдении пациентами протоколов долгосрочного лечения.

Общий обзор диагностических дилемм, связанных с талассемией 18

I – Повышение потребности в трансфузиях
А - Гиперспленизм
Б – Аллоантитело
В – Аутоантитело
Г – Инфицирование HPV-B19 вирусом

II – Лихорадка
А – Бактериальные инфекции
Б –Yersinia
В –Klebsiella
Г – Поздняя трансфузионная реакция

III - Боли в спине
А – Остеопороз и микропереломы
Б - Выпадение межпозвоночного диска
В – Дегенерация концевой пластины
Г – Пролапс

IV – Необъяснимая боль в животе
А – Холелитиаз
Б – Панкреатит
В – Тромбоз воротной вены
Г – Камни в почках
Д – Растяжение капсулы печени
Е – Yersinia

V – Боль в груди
А – Перикардит и миокардит
Б – Перелом ребер (экстрамедуллярная экспансия)
В - Легочная эмболия

VI – Диспноэ
А – Аритмия
Б – Поздняя трансфузионная реакция
В – Недостаточность нагнетательной функции
Г – Легочная гипертензия

VII – Ухудшение в работе желчных путей
А – Болезнь Жильбера
Б – Повышенный гемолиз
В – Реакция на прием препаратов
Г – Нарушение работы печени

VIII – Судороги нижних конечностей
А – Гипокалиемия
Б – Гипопаратиреоз

Диагностические дилеммы, связанные с талассемией

Талассемия является исключительно требовательной болезнью. Пациенты на всю жизнь должны связать себя обязательствами по проведению трансфузий и хелатотерапии со всеми сопровождающими это неблагоприятными побочными эффектами. В то же время талассемия ставит существенные задачи в отношении лечения перед врачами, которые часто стремятся разрешить противоречивые жалобы, представляющие собой диагностические дилеммы. Следующие главы посвящены некоторым таким вопросам, включая повышенные трансфузионные потребности, жар, боли в спине, боли в животе, боли в груди, диспноэ, нарушение работы желчных путей и судороги нижних конечностей.

I.Повышенные трансфузионные потребности

Рекомендованное лечение большой талассемии предполагает регулярные гемотрансфузии, проводимые обычно каждые две – пять недель для поддержания претрансфузионного уровня гемоглобина выше 9-10,5 г/дл. Такой трансфузионный режим способствует нормальному росту, дает возможность для ведения нормальной физической активности, надлежащим образом подавляет активность костного мозга и минимизирует трансфузионную аккумуляцию железа.

Так как более короткие интервалы между трансфузиями могут снизить общие потребности в переливаниях крови, при выборе интервала необходимо учитывать другие факторы, такие, как рабочий или школьный график больного. Причинами для повышенного потребления крови являются гиперспленизм, новые аллоантитела, инфекция и изменения в гемокрите трансфузионных единиц.

I- А Гиперспленизм

В процессе оказания медицинской помощи больному талассемией следует внимательно отслеживать размер селезенки путем проведения физических обследований и, при необходимости, УЗИ. Врачи должны внимательно следить за развитием гиперспленизма со стазом, захватом и деструкцией эритороцитов в увеличенной селезенке.

Возможность и необходимость проведения спленэктомии следует рассматривать при увеличении ежегодной потребности в крови в 1,5 по сравнению с больными, которым была проведена спленэктомия, при условии, что они находятся на одинаковой трансфузионной схеме и не имеют никаких других причин для повышенного потребления крови (причины для повышенных потребностей в крови включают новые аллоантитела, инфекции и изменения в гематокрите трансфузированных единиц).

Увеличение селезенки сопровождается такими симптомами, как боли в левом верхнем квадранте или чувство быстрого насыщения. В некоторых случаях тяжелая спленомегалия может привести к разрыву селезенки.

I- Б. Аллоантитело

Развитие одного или более специфических эритроцитарных антител (аллоиммунизация) является широко распространенным осложнением при проведении постоянной трансфузионной терапии. Таким образом, важно внимательно наблюдать за больными в отношении развития новых антител и для исключения доноров с соответствующими антигенами. Наиболее часто встречаются анти-Е, анти-С и анти-Келл аллоантитела. Однако у 5-10% пациентов обнаруживаются аллоантитела против редких эритроцитарных антигенов с тепловыми или холодовыми антителами неопределенной специфичности.

Аутоиммунная гемолитическая анемия является очень серьезным осложнением трансфузионной терапии, обычно в комбинации с лежащей в основе аллоиммунизацией. Даже эритроциты из кажущихся совместимых единиц могут иметь заметно укороченную выживаемость, и концентрация гемоглобина может падать значительно ниже обычных претрансфузионных уровней. Происходит деструкция донорских эритроцитов и эритроцитов реципиента. Для клинического лечения этой ситуации применяются стероиды, иммунодепресанты и внутривенный иммуноглобулин, хотя они могут оказать небольшую пользу. Аутоиммунная гемолитическая анемия может чаще наблюдаться у больных, которым начинают трансфузионную терапию в более поздние периоды жизни.

I- В. Аутоантитело

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) относится к заболеваниям, которые характеризуются наличием аутоантител, взаимодействующих с собственными эритроцитами больного, приводя к их преждевременному разрушению. Факторами, влияющими на клиническую картину, являются: специфические характеристики аутоантител (особенно типа антител), их оптимальная для взаимодействия температура и то, является ли комплемент фиксированным или нет. Однако во всех случаях АИГА аутоантитело приводит к укороченной выживаемости эритроцитов (т.е. к гемолизу) и, когда уровень гемолиза превышает возможность костного мозга замещать разрушенные эритроциты, это приводит к анемии и сопровождающим ее признакам и симптомам.

I- Г. Инфицирование HPV-B19

Парвовирус B19. У пациентов с уже укороченной продолжительностью жизни эритроцитов (15-20 дней) и низким уровнем гемоглобина вследствие таких гемолитических нарушений, как сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия и талассемия, инфекция B19 может вызывать острую, угрожающую жизни красноклеточную аплазию, обычно называемую «переходящим апластическим кризом». Приостановка эритропоэза продолжается 5-7 дней и гемотологически осложняется хронической гемолитической анемией. Внимание следует уделить не только апластическому кризу, но также и другим клиническим проблемам, таким как миокардит, которые могут указывать на инфицирование вирусом.

II. Лихорадка

Лихорадка – это повышение температуры тела, которое превышает обычные суточные колебания. Имеются значительные отличия, охватывающие все типы инфекций от бактериальных до вирусных и грибковых, вместе с множеством синдромов и органических заболеваний, приводящих к появлению лихоради.

II- А Инфицирование бактериями

Причинами лихорадки у больных талассемией могут быть инфицирование Klebsiella и Yersinia или другими патогенами и поздние трансфузионные реакции. Перегрузка железом и инфицирование являются широко распространенными причинами смерти. Таким образом, клинический опыт обязывает к тому, чтобы лихорадка и инфекции, даже у не спленэктомированных больных, были тщательно обследованы и быстро излечены. Рекомендуется, чтобы железохелатирующая терапия была приостановлена до определения причины появления лихорадки.

II- Б. Yersinia

В отличие от многих других бактерий Yersinia enterocolitica не образует собственных сидерофоров и, соответственно, лучше всего она выживает в богатой железом среде, такой, которая выявляется у больных талассемией, не получающих хелаторную терапию или у хелатируемых пациентов, применяющих ДФО, который является сидерофором, где она получает железо и бурно развивается. Yersinia чаще всего передается при потреблении зараженной пищи, мяса, молока или воды, хотя она является комменсальным у здоровых лиц. Она также может быть передана через кровь.

Лихорадка – самый распространенный признак инфицирования, часто сопровождающийся болью в животе и диареей или рвотой. Иногда наблюдаются такие экстра гастроинтестинальные проявления, как атралгия и кожные высыпания. Осложнениями могут быть абдоминальный абсцесс (правая подвздошная ямка), нефрит или абсцесс селезенки.

Как правило, прием антибиотиков продолжается на протяжении, по меньшей мере, двух недель после подтверждения инфицирования. Железохелатирование не должно возобновляться, пока симптомы у пациента не будут отсутствовать на протяжении одной недели. В нескольких случаях был отмечен рецидив после возобновления приема десфериоксамина. Если такое случится, необходим более продолжительный прием пероральных антибиотиков для уничтожения инфекции. Железохелатирование может быть возобновлено после ликвидации инфекции.

II- В. Klebsiella

Из множества бактерий, описанных в связи с перегрузкой железом, к потенциальным патогенам относятся разновидности Klebsiella.

В лабораторных условиях у разновидности Klebsiella отмечается повышенная вирулентность при наличии избытка железа. Инфицирование Klebsiella может быть смертельным для пациентов с талассемией.

Хотя имеются подтверждения нарушения иммунитета хозяина при синдромах талассемии, доступна только ограниченная информация об эффектах или функциях мононуклеарных фагоцитов в отношении микроорганизмов и влияния перегрузки железом и железохелатирования на их активность и патогенность.

II- Г. Поздняя трансфузионная реакция

Поздние трансфузионные реакции происходят через 5-10 дней после проведения трансфузии и характеризуются анемией, общим недомоганием и желтухой. Эти реакции могут происходить вследствие аллоантитела, которое невозможно было обнаружить при проведении трансфузии, или развития нового антитела. Образец должен быть отправлен в банк крови для проведения исследования на наличие нового антитела и повторной перекрестной пробы последней введенной единицы крови.

III. Боли в спине

Симптомы в задней части туловища являются наиболее распространенной причиной нетрудоспособности пациентов и огромного количества обращений за оказанием первой медицинской помощи. К таким нарушениям относятся врожденные аномалии поясничного отдела позвоночника (спондилолиз, спондилолистез), травмы с растяжением суставов и связок и сухожилий, заболевание люмбарных дисков и органические причины, как, например, остеопороз.

У больных талассемией встречаются множество костных осложнений. Необходимо проводить дифференциальный диагноз между остеопорозом, микропереломмами, пролапсом дисков и дегенерацией пластин.

III- А. Остеопороз

Остеопороз позвоночника и бедер, с разной степенью тяжести в зависимости от возраста широко распространен у представителей обоих полов при талассемии. Даже у молодых больных отмечается уменьшение минеральной плотности костей, по сравнению с контрольными показателями, соответствующими их возрасту.

III- Б, III- В, III- Г. Микропереломы, пролапс дисков и дегенерация концевой пластинки

У больных талассемией могут отмечаться серьезные скелетные аномалии, которые зачастую приводят к значительным изменениям в структуре лица и внешнем облике тела, а также к задержке развития скелета. Скелетные изменения появляются преимущественно вследствие экспансии и инвазии эритроиднго костного мозга, что расширяет объем костного мозга, утончает корковое вещество и приводит к развитию остеопороза.

Кости черепа и лица часто существенно отличаются от нормальных. Увеличение костного мозга приводит к значительному расширению диплоического слоя и рентгенолгически проявляется симптомом "волосатого черепа" или "ежика", так называемый игольчатый периостоз. Кроме этого наблюдаются сильно выступающие лобные бугры, задержка синусовой пневматизации и значительный чрезмерный рост челюсти. В результате верхние резцы «перемешаны», а скуловые бугры сильно выдаются вперед, что приводит к неправильному прикусу и характерному лицу пациентов. Ребра и кости конечностей становятся ящикообразные и слишком выпуклые вследствие увеличения костного мозга. Преждевременное слияние эпифизов может привести к характерному укорачиванию конечностей, особенно рук. Равные опасения внушает и истончение коры головного мозга вследствие увеличения костного мозга, что часто приводит к патологическим переломам.

У детей с талассемией отмечались компрессионные переломы спинного отдела, часто с компрессией позвоночника и неврологическими нарушениями. Компрессионные переломы и паравертебральная экспансия эстрамедуллярных масс, как правило, становятся особенно заметными во втором десятилетии жизни.

IV. Необъяснимая боль в животе

Правильное истолкование причин боли в животе при талассемии представляет собой сложную задачу. Список включает боли с происхождением в брюшной полости (перитонеальные, механическая непроходимость, васкулярные, абдоминальная стенка), боли происходящие из околоабдоминальных участков (грудь, позвоночник, гениталии), метаболические причины (уремия, порфирия) и нейрогенические причины.

Из многочисленных жалоб больных талассемией, у которых наблюдается необъяснимая абдоминальная боль, дифференциальный диагноз может включать холелитиаз, панкреатит, тромбоз воротной вены, растяжение капсулы печени и камни в почках.

IV- А. Холелитиаз

Ярким отличительным признаком детей с хронической гемолитической анемией является развитие желчекаменной болезни с ранним билирубином и воспаление желчных путей. Особенно это касается детей с β-талассемией, 2/3 которых до достижения возраста 15 лет уже имеют множественные кальцифицированные билирубиновые камни. К счастью, настоящие приступы холецистита и холангита достаточно редкие. При отсутствии ярко выраженных симптомов удаление желчного пузыря назначается достаточно редко.

IV- Б. Панкреатит

Острый панкреатит – это воспалительное патологическое состояние поджелудочной железы, которое клинически характеризуется болями в животе и повышением уровня поджелудочных ферментов в крови. Известны некоторые патологические состояния, которые с большей или меньшей степенью вероятности индуцируют такое нарушение. Однако патогенез этого нарушения до сих пор еще полностью не установлен.

Хотя у людей ряд ситуаций может вызвать острый панкреатит, заболевание развивается только у небольшой часть пациентов со следующими предрасполагающими факторами: 3-7% больных с желчными камнями, 10% алкоголиков и небольшое количество пациентов с гиперкалиемией.

У больных талассемией панкреатит может быть вызван множеством факторов. Первый и наиболее распространенный – это повышенная трансфузионная потребность, ведущая к повышенному эритроцитарному обороту и, таким образом, к дальнейшей преципитации желчных камней.

IV- В. Тромбоз воротной вены

Венная тромбоэмболия (ВТЭ) все больше признается педиатрами, как осложнение усовершенствованных терапевтических стратегий лечения ранее смертельных детских заболеваний. Основным патологическим процессом, лежащим в основе ВТЭ, является триада Вирхова (стаз, эндотелиальное нарушение и гиперкоагуляция).

Катетеры в центральной вене (КЦВ), которые представляют собой инородную внутрисосудистую поверхность, нарушают стенки сосудов и поток крови и являются ответственными приблизительно за 60 % ВТЭ у детей. У пациентов с талассемией к КЦВ прибегают при необходимости проведения частых трансфузий.

Тромбоз венозной системы печени обычно происходит в пределах системы воротной вены. У детей более старшего возраста тромбоз воротной вены (ТВВ) может развиваться после трансплантации печени, инфекций, спленэктомии, серповидно-клеточной болезни или наличия антифосфолипидных антител. ТВВ может проявляться резко с симптомами острого живота, в особенности у подростков, или быть на протяжении долгого периода времени асимптоматичным, пока не появляются симптомы, отражающие хроническую васкулярную обструкцию (портальную гипертензию) (например, спленомегалия или гастроинтестинальное кровотечение после расширения подслизистых вен в пищеводе). Кроме этого продукты распада, высвобожденные при интраваскулярной деструкций эритроцитов, могут аккумулироваться и закупоривать воротную вену, особенно после проведения спленэктомии.

IV- Г. Камни в почках

Почки при талассемии часто увеличены вследствие наличия экстрамедуллярного гематопоэза. Менее понятной является тенденция расширения почечных канальцев. Моча часто темная вследствие повышенной концентрации желчных пигментов; отмечается большое количество уратов, мочевой кислоты и оксалата.

IV- Д. Растяжение капсулы печени

Гепатомегалия часто встречается на ранних стадиях талассемии вследствие повышенной эритроцитарной деструкции, а также экстрамедуллярного эритропоэза в печени. Увеличение печени больше проявляется у детей с талассемией, чем у пациентов с врожденной гемолитической анемией. Позднее, в первом десятилетии жизни, гепатомегалия становится фиксированной и не ослабляется гематотрансфузиями вследствие развития цирроза после повышенного депонирования железа в организме. Даже при отсутствии трансфузии повышенный уровень метаболизма железа усиливает пищевую абсорбцию железа из кишечника, что приводит к хронической перегрузке железом. В печени железо сначала инфильтрирует клетки Купфера, а затем наполняет гепатоциты, в конечном итоге, вызывая фиброз и, возможно, терминальную стадию заболевания печени, аналогично тому, как это происходит при идиопатическом гемохроматозе.

V. Боль в груди

Дискомфорт в груди является одной из наиболее распространенных жалоб, с которыми сталкиваются врачи, лечащие больных талассемией. Дифференциальный диагноз включает патологические состояния, влияющие на органы через грудные и брюшные отделы, с различными прогностическими последствиями - от легких форм до форм, угрожающих жизни пациентов. Неспособность определить такие потенциально серьезные состояния, как острая ишемическая болезнь сердца, расслоение аорты, напряженный пневмоторакс или легочная эмболия, может привести к серьезным осложнениям, включая смерть. При талассемии дифференциальный диагноз охватывает перикардит и миокардит, экстрамедуллярные причины и легочную эмболию.

V- А. Перикардит и миокардит

Кардиальные симптомы и преждевременная смерть по причине сердечных нарушений до сих пор остается серьезной проблемой при лечении талассемии. Сердечные осложнения являются ведущими причинами смерти и одной из основных причин заболеваемости пациентов. При отсутствии эффективной железохелатирующей терапии, у многих больных наблюдаются признаки железоиндуцированного миокардиального нарушения с сердечной недостаточностью, кардиальная аритмия, внезапная смерть или утомительная медленная смерть с прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью.

Регулярная оценка состояния сердца может выявить ранние этапы сердечного заболевания, давая возможность для быстрого медицинского вмешательства.

Характерное поражение сердца обусловлено депонированием железа в мышечных волокнах с сопровождающей миофибральной фрагментацией и пониженным митохондриальным объемом на один миоцит. Обычно делается предположение о плохой корреляции между содержанием миокардиального железа, фиброзом и функциональным нарушением сердца. Распределение железа в сердце относительно неравномерное. Также было выдвинуто предположение, что вирусный миокардит является фактором, способствующим развитию острого кардиального истощения.

V- Б. Переломы ребер (экстрамедуллярная экспансия)

Экстрамедуллярный гематопоэз (ЭМГ) является компенсаторным механизмом, при котором повышается активность костного мозга в попытке преодолеть хроническую анемию при промежуточной талассемии (ПТ), что проводит к формированию эритропоэтических тканевых масс, которые, в первую очередь, влияют на селезенку, печень и лимфатические узлы. Эти массы могут быть обнаружены при проведении МРИ. Они могут привести к возникновению неврологических проблем, таких, как компрессия позвоночника и параплегия, а также интраторкальные массы. Экстрамедуллярный гематопоэз можно лечить при помощи лучевой терапии, так как гематопоэтическая ткань является высоко радиочувствительной, а также трансфузионной терапией и гидроксимочевиной.

V- Б. Легочная эмболия

У пациентов с ПТ повышен риск тромбоза по сравнению с представителями нормальной популяции, эквивалентной по возрасту и полу, и больными большой талассемией, особенно после проведения спленэктомии. У больных ПТ легочная эмболия происходит, как часть общей картины тромбоза. Данные указывают на то, что тромботические явления, прежде всего, происходят в венозной системе, будучи представленными тромбозом глубоких вен (40%), тромбозом воротной вены (19%), инсультом (9%), легочной эмболией (12%) и другими нарушениями (20%). Более того, у спленэктомированных больных, отмечается более высокий риск тромбоза по сравнению с пациентами, у которых не была проведена сленэктомия. Для этого существуют несколько причин, включая прокоагулянтную деятельность циркулирующих пораженных эритроцитов, так как считается, что остатки эритроцитов выделяют отрицательно заряженный серинфосфатид путем механизма «флип – флоп» и в дальнейшем инициируют тромбоз. Тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия и рекуррентная закупорка артерий были описаны у больных ПТ, происходящей преимущественно без каких-либо других факторов риска. Важно знать об этих осложнениях, так как тромбоэмболия играет важную роль в сердечной недостаточности.

VI. Диспноэ

Основным симптомом заболевания, влияющим на кардиореспираторную систему, является диспноэ, которая определяется, как аномально некомфортное ощущение при дыхании. Дифференциальный диагноз охватывает общие моменты обструктивного заболевания дыхательных путей, болезни грудной стенки или респираторных мышц и заболевание сердца. Такая обширная зона дифференцирования требует проведения основательной работы для постановки диагноза. Однако аритмия, недостаточность нагнетательной функции, легочная гипертензия и поздняя трансфузионная реакция приводят к ряду возможных причин диспноэ при талассемии.

VI- А. Аритмия

Серьезное сердечное заболевание, развивающееся вследствие перегрузки железом, как правило, происходит при отсутствии симптомов. Однако если симптомы все же выражены, они включают в себя учащенное сердцебиение, обмороки, одышку, эпигастральные боли, пониженную переносимость физических нагрузок и периферический отек. Развитие симптомов сердечной недостаточности свидетельствует о прогрессировании заболевания с плохим прогнозом.
Как только желудочки увеличиваются, начинают развиваться сердечные аритмии. Они, как правило, предсерднего происхождения, однако периодически обнаруживается желудочная тахикардия. Внезапная смерть вероятнее всего происходит из-за аритмии и скорее является следствием желудочковой, а не предсердной аритмии.

Решение о лечении аритмий у больных талассемией должно быть тщательно обдумана, с учетом того, что токсичность железа является первичной причиной данного осложнения. Интенсивное хелатирование приводит к снижение аритмий. В большинстве случаев аритмия является суправентрикулярной, хотя вентрикулярная тахикардия также может появляться у тяжело больных лиц. Развитие аритмии может сопровождаться ухудшением вентрикулярной функции и ситуацию можно улучшить решением этой проблемы. Аритмия требует очень внимательной оценки. Для большинства суправентрикулярных аритмий подбадривание пациентов в целом является подходящей стратегией поведения, тогда как пациентов с вентрикулярными аритмиями следует предупредить о потенциальной серьезности данного состояния.

VI- Б. Поздняя трансфузионная реакция

Поздние гемолитические трансфузионные реакции (ПГТР) являются следствием анамнестической реакции антител, происходящей после повторного воздействия инородного эритроцитарного антигена, предварительно проявившегося в процессе трансфузии, трансплантации или беременности. Антитело, чаще Kidd - или Rh - системы, не может быть обнаружено при претрансфузионном тестировании, однако быстро повышается в титре после проведения трансфузии. Такие поздние реакции обнаруживаются, как правило, в течение 2-10 дней после проведения трансфузии. Гемолиз обычно экстраваскулярный, постепенный и менее тяжелый, чем в случае острых реакций, однако может происходить и быстрый гемолиз. Может отмечаться пониженный гемокрит, легкий жар, незначительное повышение сывороточного неконъюгированного билирубина и сфероцитоз в мазке крови. Диагноз часто ставится банком крови при заказе большего количества крови для другой трансфузии, проведении прямого антиглобулинового теста и скрининга антител, которые ранее были отрицательными, а впоследствии стали положительными.

VI- В. Недостаточность нагнетательной функции сердца

Характерное поражение сердца обусловлено отложением железа в мышечных волокнах, с сопровождающей миофибриальной фрагментацией и пониженным митохондрическим объемом на миоцит. Обычно выдвигалось предположение о наличии плохой корреляции между содержанием миокардиального железа, фиброзом и функциональным сердечным нарушением. Распределение железа в сердце относительно неравномерное. Также считается, что вирусный миокардит является способствующим фактором острого сердечного истощения.

Важной отличительной чертой сердечной дисфункции вследствие перегрузки железом является возможность полного излечения пациентов при условии обнаружения заболевания на ранних этапах путем проведения надлежащей хелатотерапии. Этот факт может не признаваться

врачами и кардиологами, которые не имеют опыта работы с больными талассемией. Необходимо отметить, что для достижения выздоровления у таких пациентов может требоваться поддержка нарушающейся циркуляции на протяжении нескольких недель.

VI- Г. Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) широко распространена у больных ПТ (59%) и считается первичной причиной застойной сердечной недостаточности у больных этой формой талассемии. Механизм, лежащий в основе ЛГ не установлен, хотя признаки указывают на местный патофизиологический ответ в сосудистом ложе легких, независимом от тромбоэмболии вследствие тромбоза глубокой вены. Предполагаемые механизмы включают эндотелиальную дисфункцию с повышенным воспалением и апоптозом, пониженное продуцирование окиси азота и синтазы оксиси азота, легочный гемосидериоз и локальный тромбоз. Несколько эхокардиографических исследований подтвердили, что при ПТ нарушается сердечная фракция выброса. Несмотря на это, больные ПТ часто имеют повышенный минутный сердечный выброс и размеры перегородки левого желудочка пропорциональны разбавленной объемной перегрузке вследствие хронической анемии. Анемия и перегрузка железом редко встречаются у хорошо трансфузированных и хелатированных больных большой талассемией. Скорее одним из их основных осложнений является легочная гипертезния. Регулярные трансфузии и железохелатирующая терапия, соответственно, назначается больным ПТ, которые хорошо стратифицированы в соответствии с ранним обнаружением показателей легочной гипертензии. Силденафил также успешно применялся для лечения ЛГТ, хотя обширные данные в этом отношении для больных ПТ отсутствуют.

VII. Желтуха

Желтуха – это желтая пигментация ткани вследствие отложения билирубина. Тканевое отложение билирубина происходит только при наличии сывороточной гипербилирубинемии и является признаком заболевания печени или реже гемолитического нарушения. Из множества заболеваний, при которых развивается желтуха, врачам следует обратить внимание на следующие: неконъюгированная гипербилирубинемия, гепатоцеллюлярные патологические состояния, холестатические состояния и препараты. Также необходимо помнить о таких злокачественных причинах, как панкреатическая карцинома, карцинома желчного пузыря, ампуллярная и холангикарцинома.
Для больных талассемией, последующее обсуждение существующих симптомов с врачом в клинике прольет свет на дифференциальный диагноз при наличии ухудшающейся желтухи при талассемии.

VII- А Синдром Джильберта

Наиболее распространенным наследственным нарушением билирубиновой глюкуронидации является синдром Джильберта, который также носит названия «конституциональное гепатическое нарушение» и «семейная негемолитическая желтуха». Хотя многие пациенты представляют собой отдельные случаи, известно, что это патологическое состояние встречается в целых семьях.

Синдром Джильберта обычно диагностируется у молодых людей с легкой, преимущественно неконъюгированной, гипербилирубенией. Он редко диагностируется до пубертадного периода, когда изменения в концентрации половых гормонов влияет на повышенную концентрацию билирубина в плазме. Нарушение чаще диагностируется у мужчин, возможно вследствие относительно высоких уровней суточного продуцирования билирубина.

Физическое обследование обычно не выявляет ничего, кроме желтухи. Однако ситуации, которые усиливают

гипербилирубинемию, могут обратить на себя внимания и быть подтверждены соответствующими результатами обследований. Больные талассемией с наследственным синдромом Джильберта находятся в зоне повышенного риска развития гемолиза и, в результате, у них будут обнаруживаться клинические проявления желтухи и повышенного билирубина.

VII- Б. Повышенный гемолиз

Больные талассемией более подвержены гемолизу, внутрикорпускулярному (врожденный) или экстракорпускулярному (такое разделение сделано, так как причины врожденных эритроцитарных дефектов всегда наследственные). Повреждение эритроцитарной мембраны вследствие продуцирования излишка α- или β – глобиновых генов при талассемии является примером врожденного дефекта приводящего к гемолизу. Экстракорпускулярные причины гемолиза, с другой стороны, всегда являются приобретенными состояниями, которые ведут к повышенной деструкции нормальных в других условиях эритроцитов. Примеры включают антитела, направленные против компонентов эритроцитарных мембран, как аутоиммунная гемолитическая анемия, аллоиммунная гемолитическая анемия, поздние (гемолитические) трансфузионные реакции и некоторые гемолитические анемии, индуцированные лекарственными препаратами. Гиперспленизм, включающий стаз, захват и разрушение эритроцитов в увеличенной селезенке, также является частью экстракорпускулярного гемолиза.

VII- В. Реакции на прием препаратов

Множество препаратов могут индуцировать окислительный гемолиз. Хотя любой дефект антиоксидантного защитного механизма, такой, как недостаток Г6ФДГ, значительно повышает подверженность гемолизу, препараты, указанные ниже, могут приводить к окислительному гемолизу даже у здоровых лиц, и обычно они развиваются в пределах от нескольких часов до нескольких дней после начала приема препарата.
Амил нитрат и бутил нитрат (преимущественно путем вдыхания) использовались для повышения сексуального возбуждения. Нитриты связывались с гемоглобином, приводя к метемоглобинемии, которая могла быть настолько серьезной, что индуцировала кому. Последующая метемоглобинемия и гемолиз могут быть более выраженными у пациентов с недостаточностью фермента Г6ФДГ. Стоит предположить возможное наличие такого нарушения, если инфузии метиленового синего в течение короткого промежутка времени не преобразуют шоколадный цвет крови в нормальный.

VII- Г. Поражение печени

Гепатит вследствие вирусных (В и С) инфекций реже встречается при ПТ по сравнению с БТ, так как при ПТ гемотрансфузии применяются реже. Аномальные печеночные ферменты (например, повышенный уровень аланин и аспарат аминотрансферазы) чаще встречаются у больных ПТ, преимущественно вследствие нарушений в гепатоцитах, обусловленных перегрузкой железа. В случаях проведения надлежащей хелатотерапии часто отмечается нормализация уровня печеночных ферментов.

VIII. Судороги нижних конечностей

Электролитные нарушения (гипокальцемия), эндокринная недостаточность и нейромышечные и васкулярные нарушения могут приводить к судорогам в нижних конечностях.
Одна треть больных большой талассемией страдают от судорог нижних конечностей, атрофии мышц и слабости.
Дифференциальный диагноз необходимо проводить с гипокалциемией и гипопаратиреозом.

VIII- А. Гипокальцемия

У детей были установлены некоторые приобретенные причины гипопаратиреоза, включая хирургическую операцию

щитовидной железы и отложение железа в паращитовидной железе в результате проведения частых трансфузий (как при большой β-талассемии).

VIII- Б. Гипопаратиреоз

В прошлые два десятилетия были обнаружены некоторые случаи гипопаратиреоза (ГПТ) при большой β-талассемии. ГПТ считается преимущественно последствием отложения железа в паращитовидной железе. Началу ГПТ у большинства пациентов предшествовали или за ним следовали другие эндокринные и/или кардиальные осложнения. Не было установлено никакой четкой взаимосвязи между ГПТ и уровнем сывороточного ферритина, что позволяло сделать предположением об индивидуальной чувствительности к железотоксичности или раннем повреждении паращитовидной железы до проведения хелатирования. Кроме того, тот факт, что после назначения улучшенного режима железохелатирования не были диагностированы новые случаи ГПТ, позволяет предположить, что хелатирование может помочь предупредить развитие ГПТ.

ЛИТЕРАТУРА

A

Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia.
Chest 1995;107:50-3.

Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study.
Blood 2001;97:3411-6.

Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia.
Chest 2005;127:1523-30.

Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia.
Ann N Y Acad Sci 2005;1054:342-9.

Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology.
Haematologica 2007;92:658-65.

Aessopos A, Farmakis D, Taktikou H, Loukopoulos D. Doppler-determined peak systolic tricuspid pressure gradient in persons with normal pulmonary function and tricuspid regurgitation.
J Am Soc Echocardiogr 2000;13:645-9.

Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions?
Transfusion 2007;47:792-800.

Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S et al. Thalassaemia heart disease: a comparative evaluation of thalassaemia major and thalassaemia intermedia.
Chest. 2005;127:1523-1530

Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M et al. Cardiac involvement in thalassaemia intermedia: a multicentre study.
Blood. 2001:97;3411-3416

Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, Katsantoni A, Hatziliami A, Youssef J, Karagiorga M. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassaemia: outcome for mothers and newborn infants. Am J Obstet Gynecol. 1999 Feb;180(2 Pt 1):360-5
Agarwal, M.B., Gupte, S.S., Viswanathan, C., Vasandani, D., Ramanathan, J., Desai, N., Puniyani, R.R. & Chhablani, A.T. (1992) Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial.
Br J Haematol, 82, 460-466.

Al-Refaie, F.N., Wonke, B., Hoffbrand, A.V., Wickens, D.G., Nortey, P. & Kontoghiorghes, G.J. (1992) Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major [see comments].
Blood, 80, 593-599.

American Association of Blood Banks Technical Manual, 15th Edition, Brecher M, Editor, 2005, Bethesda, MD. Anderson LJ, Westwood MA, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine.
Acta Haematol. 2006;115(1-2):106-8

Anderson LJ, Westwood MA, Holden S et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. Br J Haematol.
2004 November;127(3):348-55

Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. Lancet.
2002 August 17;360(9332):516-20

Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J.
2001 December;22(23):2171-9

Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, et al. 2000. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;. 25: 401-4

Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology and haemoglobin disorders. Ann NY Acad Sci. 1998;850:251-269
Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A et al. Effects of iron overload and HCV positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation.
Blood. 2002;100:17-21

Angelucci E, Lucarelli G. Bone marrow Transplantation for Thalassemia. In Disorders of Hemoglobin – Genetics, pathophysiology, and clinical managements. Edited by Martin H Steinberg, Bernard G. Forget, Douglas R Higgs and Ronald L. Nagel. Cap 39, pag 1052-1072.
2001 Cambridge University Press

Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. N Engl J Med.
2000 Aug 3;343(5):327-31

Angelucci, E., Giovagnoni, A., Valeri, G., Paci, E., Ripalti, M., Muretto, P., McLaren, C., Brittenham, G.M. & Lucarelli, G. (1997) Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron.
Blood, 90, 4736-4742.

Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, Galimberti M, Giardini C, Gaziev D, Polchi P. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients.
Blood 1997; 90: 994-8

Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies.
Br J Haematol. 1995;89:757-61

Anie KA, Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD002890

Antoniou M and Grosveld F. (1999) Genetic approaches to therapy for the haemoglobinopathies. In: Blood Cell Biochemistry, Volume 8: Hematopoiesis and Gene Therapy, Fairbairn and Testa (eds). Kluwer, New York. 219-242

Ansari S, Kivan AA, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta thalassaemia major in two centres (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassaemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. Pediatr Hematol Oncol. 2006;23:33-7

Arden, G.B., Wonke, B., Kennedy, C. & Huehns, E.R. (1984) Ocular changes in patients undergoing long term desferrioxamine treatment. British Journal of Ophthalmology, 68, 873-877.

Aswapokee P, Aswapokee N, Fucharoen S, Sukroongreung S, Wasi P. "Severe infection in thalassaemia: a prospective study." Birth Defects 1988a;23:521-6

B

Bank A, Dorazio R and Leboulch P. A phase I/II clinical trial of b-globin gene therapy for b-thalassaemia. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:308-316

Bhanu NV, Trice TA, Lee YT, Miller JL. A signalling mechanism for growth-related foetal haemoglobin. Blood. 2004;103:1929-1933

Blake, D.R., Winyard, P., Lunec, J., Williams, A., Good, P.A., Crewes, S.J., Gutteridge, J.M.C., Rowley, D., Halliwell, B., Cornish, A. & Hider, R.C. (1985) Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. Quarterly Journal of Medicine, 56, 345-355.

Bohacek R, Boosalis MS, McMartin C, Faller DV, Perrine SP. Identification of novel small molecule inducers of foetal haemoglobin using pharmacophore and "pseudo" receptor models. Chemical Biology & Drug Design. 2006;67:318-328

Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. Br Med J. 1995;311(7015):1273

Boosalis MS, Castaneda SA, Faller DV, Perrine SP. Expression of Bcl-family proteins in beta-thalassaemia [abstract]. Blood. 2003;102:517a

Boosalis MS, Bandyopadhyay R, Bresnick EH, et al. Short-chain fatty acid derivatives stimulate cell proliferation and induce STAT-5 activation. Blood. 2001;97:3259-3267

Borgna-Pignatti, C., Cappellini, M.D., De Stefano, P. et al. Cardiac morbidity and mortality in Desferrioxamine or Deferiprone-treated patients with thalassaemia major. Blood (2006), 107(9): 3733-3737.

Borgna-Pignatti C. Thalassaemia. A few new tiles in a large mosaic. Haematologica. 2006 Sep;91(9):1159-61. Review

Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L et al. Thalassaemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. Haematologica. 2003;88:1106-1109

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004 October;89(10):1187-93.

Borgna-Pignatti C, et al. "Survival and disease complications in thalassaemia major." Annals of the New York Academy of Sciences. 1998 Jun 30;850:227-31

Bosquet, J., Navarro, M., Robert, G., Aye, P. & Michel, F.B. (1983) Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactoid reaction. Lancet, 2, 859-860.

Bourantas K, Economou G, Georgiou J. Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with beta-thalassaemia intermedia: a preliminary trial. Eur J Haematol. 1997;58:22-25
Braunwald E, Ingram R H. Dyspnea and pulmonary oedema. (2005) In: Kasper D, Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. McGraw-Hill. Ch 29:201-4

Brecker M, ed Technical Manul, 14TH ed Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 162

Brecker M, ed Technical Manul, 14TH ed Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 183

Brittenham G M, Griffith PM, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major."
New Eng J Med. 1994;331(9):567-73

Brittenham, G.M., Cohen, A.R., McLaren, C.E., Martin, M.B., Griffith, P.M., Nienhuis, A.W., Young, N.S., Allen, C.J., Farrell, D.E. & Harris, J.W. (1993) Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major.
Am J Hematol, 42, 81-85.

Buchholz DH, AuBuchon JP, Snyder EL, Kandler R, Edberg S, Piscitelli V, Pickard C, Napychank P. "Removal of Yersinia enterocolitica from AS-1 red cells."
Transfusion. 1992;32:667-72

Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major.
Int J Obstet Anesth. 2005;14:351-4

C

Camaschella C, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia. Haematologica. 1995;80:58-68

Cao H, Jung M, Stamatoyannopoulos G. Hydroxamic acid derivatives induce g globin gene expression in vivo [abstract].
Blood Cells Mol Dis. 2005;34:80

Cao H, Stamatoyannopoulos G, Jung M. Induction of human gamma globin gene expression by histone deacetylase inhibitors.
Blood. 2004;103:701-709

Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A., Bejaoui, M., Perrotta, S., Agaoglu, L., Aydinok, Y., Kattamis, A., Kilinc, Y., Porter, J., Capra, M., Galanello, R., Fattoum, S., Drelichman, G., Magnano, C., Verissimo, M., Athanassiou-Metaxa, M., Giardina, P., Kourakli-Symeonidis, A., Janka-Schaub, G., Coates, T., Vermylen, C., Olivieri, N., Thuret, I., Opitz, H., Ressayre-Djaffer, C., Marks, P. & Alberti, D. (2006) A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood, 107, 3455-3462.

Cappellini MD. Overcoming the challenge of patient compliance with iron chelation therapy. Semin Hematol. 2005;42:S19-S21
Cappellini MD, Cerino M, Marelli S, Fiorelli G. Thalassaemia intermedia: clinical aspects and management. Haematologica.
2001;86(Suppl 1):194-196

Cappellini MD, Graziadei G, and Ciceri L, et al. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassemia intermedia: Results of a phase II open study. Blood Cells Mol Dis.
2000;26:105-111

Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomised patients with thalassaemia intermedia.
Br J Haematol. 2000;111:467-473

Carmina E, Di Fede G, Napoli N, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassaemia major.
Calcif Tissue Int. 2004;74:68-71

Castaneda SA, Faller DV, Perrine SP. Alterations in Bcl-family proteins in _-thalassaemic erythroid progenitors by novel SCFADs.
Blood Cells Mols Dis. 2005;35(2):217-26

Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary haematopoiesis.
Am J Med Sci. 2004;328:299-303

Cabantchik, Z.I., Breuer, W., Zanninelli, G. & Cianciulli, P. (2005) LPI-labile plasma iron in iron overload. Best Pract Res Clin Haematol, 18, 277-287.

Cazzola M, Borgna-Pignatti C, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis.
Transfusion. 1997;37(2):135-40

Cazzola M, DeStrfano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao A, Galanello R. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in _-thalassaemia major. Br J Haem. 1995;89:473-8

Ceci, A., Baiardi, P., Catapano, M., Felisi, M., Cianciulli, P. et al. Risk factors for death in patients with b-thalassaemia major: results of a case-control study.
Haematologica (2006), 91(10): 1420-1.

Ceci, A., Baiardi, P., Felisi, M., Cappellini, M.D., Carnelli, V., De Sanctis, V., Galanello, R., Maggio, A., Masera, G., Piga, A., Schettini, F., Stefano, I. & Tricta, F. (2002) The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients.
Br J Haematol, 118, 330-336.

Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with beta-thalassemia major.
Blood. 2000;96:3624-3629.

Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia.
Pediatr Radiol. 2002;32:492-497

Chandcharoensin-Wilde C, Chairoongruang S, Jitnuson P, Fucharoen S, Vathanopas C. Gallstones in thalassaemia. Birth Defects. 1988;23:263-7

Chatterjee R GM, Helal MA. Hypogonadism is a key contributor to the severity of osteoporosis in thalassaemic patients. 10th International Federation Conference (TIF) October 18-21, 2001

Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Jul;53(1):33-42

Chehal A, Aoun E, Koussa S et al. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassaemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary haematopoiesis. Spine. 2003;28:E245-E249

Cherchi GB, Cossellu S, Pacifico L, Gallisai D, Ranucci A, Zanetti S, Fadda G, Chiesa. Incidence and outcome of Yersinia enterocolitica infection in thalassaemic patients. Contrib Microbiol Immunol. 1995;13:16-8

Chiodo, A.A., Alberti, P.W., Sher, G.D., Francombe, W.H. & Tyler, B. (1997) Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. J Otolaryngol, 26, 116-122.

Choudhry, V.P., Pati, H.P., Saxena, A. & Malaviya, A.N. (2004) Deferiprone, efficacy and safety. Indian J Pediatr, 71, 213-216.

Chung BH, Ha SY, Chan GC, Chiang A, Lee TL, Ho HK, Lee CY, Luk CW and Lau YL. Klebsiella infection in patients with thalassaemia. Clin. Infect. Dis. 2003; 36 (5): 575-579.

Cohen, A., Masera, G., Zoumbos, N., Uysal, Z., Boulet, D., Watman, N., Loggetto, S., Opitz, H., Gathmann, I. & Alberti, D. (2005) Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassemia major treated with deferasisox. Blood, 106, Abstract 622.

Cohen, A.R., Galanello, R., Piga, A., De Sanctis, V. & Tricta, F. (2003) Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. Blood, 102, 1583-1587.

Cohen, A.R., Galanello, R., Piga, A., Dipalma, A., Vullo, C. & Tricta, F. (2000) Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. Br J Haematol, 108, 305-312.

Cohen A, Markenson AL, Schwarz E. "Transfusion requirements and splenectomy in thalassaemia major." Journal of Paediatrics. 1980;97:100-2

Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassaemia: a clinical trial. Blood. 1995;85:39-43

Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1991;325:675-80

Constantoulakis P, Knitter G, Stamatoyannopoulos G. On the induction of foetal haemoglobin by butyrates: in vivo and in vitro studies with sodium butyrate and comparison of combination treatments with 5-AzaC and AraC. Blood. 1989;74:1963-1971

D

Daar, S., Taher, A., Pathare, A., Krahn, U., Gathmann, I., Nick, H. & Hadler, D. (2005) Plasma LPI in Thalassemia Patients before and after Treatment with Deferasirox (Exjade®, ICL670). Blood, 106, Abstract 2697.

Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer. J Clin Oncol. 2004;22:4632-4642

Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, Michalas SK. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:1028-32

Davies, S.C., Marcus, R.E., Hungerford, J.L., Miller, H.M., Arden, G.B. & Huehns, E.R. (1983) Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine.
Lancet, 2, 181-184.

Davis, B.A., O'Sullivan, C., Jarritt, P.H. & Porter, J.B. (2004) Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. Blood, 104, 263-269.

Davis, B.A. & Porter, J.B. (2002) Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine.
Adv Exp Med Biol, 509, 91-125.

Davis, B.A. & Porter, J.B. (2000) Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. Blood, 95, 1229-1236.

Deech R. Legal and ethical responsibilities of gamete banks. Hum Reprod. 1998;May;13 Suppl 2:80-3;discussion 84-9. Review

De Luca, C., Filosa, A., Grandinetti, M., Maggio, F., Lamba, M. & Passi, S. (1999) Blood antioxidant status and urinary levels of catecholamine metabolites in beta-thalassemia.
Free Radic Res, 30, 453-462.

De Virgillis, S., Congia, M., Frau, F., Argiolu, F., Diana, G., Cucca, F., Varsi, A., Sanna, G., Podda, G. & Fodde, M. (1988) Desferrioxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. Journal of Pediatrics, 113, 661-669.

Del Vecchio, G.C., Schettini, F., Piacente, L., De Santis, A., Giordano, P. & De Mattia, D. (2002) Effects of deferiprone on immune status and cytokine pattern in thalassaemia major. Acta Haematol, 108, 144-149.

Dettelbach HR, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its haemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. J Clin Pharmacol. 1985;25:8-26

Dinarello C A, Gelfand J A. Fever and hyperthermia. (2005) In: Kasper D, Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. McGraw-Hill. Ch 16:104-8

Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P et al. Hydroxyurea in thalassaemia intermedia-a promising therapy. Ann Hematol. 2005;84:441-446

Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross donor population. Transfusion 42: 975-70, 2002.

Dunbar C, Travis W, Kan YW, Nienhuis AW. 5-Azacytidine treatment in a beta (0)-thalassemic patient unable to be transfused due to multiple allo-antibodies. Br J Haematol. 1989;72:467-468

Dzik WH. Leukoreduction of blood components. Current Opinion in Hematology. 9:521-6, 2002.

E

Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. Blood. 2002;99:36-43

Engstrom J W. Back and neck pain. (2005) In: Kasper D, Braunwald E. Harrison's Principles

of Internal Medicine, 16th Edition. McGraw-Hill. Ch 15:94-104

Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyrodism. BMJ 1973; I:657-662

F

Fathallah H and Atweh GF. Induction of foetal haemoglobin in the treatment of sickle cell disease. Hematology, Am Soc Hematol Educ Program. 2006; 58-62

Fiorelli G, Fargion S, Piperno A et al. Iron metabolism in thalassaemia intermedia. Haematologica. 1990;75(Suppl. 5);89-95

Fischer, R., Longo, F., Nielsen, P., Engelhardt, R., Hider, R.C. & Piga, A. (2003) Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. Br J Haematol, 121, 938-948.

Freeman, A.P., Giles, R.W., Berdoukas, V.A., Walsh, W.F., Choy, D. & Murray, P.C. (1983) Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassemia major. Ann Intern Med, 99, 450-454.

Friedman DF, Jawad AF, Martin MB, Horiuchi K, Mitchell CF, Cohen AR: Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassemia. Blood. 102:121a, 2003.

Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, et al. Hydroxyurea increases HbF levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta thalassaemia/HbE disease. Blood. 1996;87:887-892

G

Gabutti, V. & Piga, A. (1996) Results of long-term iron-chelating therapy. Acta Haematol, 95, 26-36.

Galanello, R., Kattamis, A., Piga, A., Fischer, R., Leoni, G., Ladis, V., Voi, V., Lund, U. & Tricta, F. (2006a) A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. Haematologica, 91, 1241-1243.

Galanello, R., Piga, A., Forni, G.L., Bertrand, Y., Foschini, M.L., Bordone, E., Leoni, G., Lavagetto, A., Zappu, A., Longo, F., Maseruka, H., Hewson, N., Sechaud, R., Belleli, R. & Alberti, D. (2006b) Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. Haematologica, 91, 1343-1351.

Galanello, R., Piga, A., Alberti, D., Rouan, M.C., Bigler, H. & Sechaud, R. (2003) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. J Clin Pharmacol, 43, 565-572.

Galanello R, Piras S, Barella S et al. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. Br J Haematol. 2001;115:926-928

Galanello R, Barella S, Turco MP, et al. Serum erythropoietin levels and erythropoiesis in high and low-foetal haemoglobin beta thalassaemia intermedia patients. Blood. 1994; 83:561-565

Gallo E, Massero P, Miniero R, David D, Tarella C. The importance of the clinical picture and globin synthesis in determining the clinical and haematological features of thalassaemia intermedia. Blood. 1979; 41:211-221

Gambari R and Fibach E. Medicinal chemistry of foetal haemoglobin inducers for treatment of b-thalassaemia. Curr Med Chem. 2007;14:199-212

Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med. 1996;334:815-20

Gimmon Z, Wexler WR, Rachmilewitz EA. Juvenile leg ulceration in beta-thalassaemia major and intermedia. Plast Reconstr Surg. 1982;69:320-325
Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 1996;334:815-20.

Global Report on Birth Defects, March of Dimes, 24 – 25 (2006)

Gomber, S., Saxena, R. & Madan, N. (2004) Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. Indian Pediatr, 41, 21-27.

H

Ha, S.Y., Chik, K.W., Ling, S.C., Lee, A.C., Luk, C.W., Lam, C.W., Ng, I.O. & Chan, G.C. (2006) A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong.
Hemoglobin, 30, 263-274.

Haemoglobin E-beta-thalassemia. Thalassemia International Federation, chapter 12, 2002.

Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassaemia intermedia with hydroxyurea. J Pediatr. 1994;125:490-492
Han XD, Lin C, Chang J, Sadelain M and Kan YW. Foetal gene therapy of a-thalassaemia in a mouse model. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:9007-9011

Hershko, C. & Rachmilewitz, E. (1979) Mechanism of desferrioxamine induced iron excretion in thalassaemia. Brit. J. Haematol, 42, 125-132.

Hoffbrand, A.V., F, A.L.-R., Davis, B., Siritanakatkul, N., Jackson, B.F., Cochrane, J., Prescott, E. & Wonke, B. (1998) Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. Blood, 91, 295-300.

Hui L, Leung MP, Ha SY, Chau AK, Cheung YF. Early detection of left ventricular dysfunction in patients with beta-thalassaemia major by dobutamine stress echocardiography. Heart. 2003;89:669-70

I

Ikuta T, Kan YW, Swerdlow PS, Faller DV, Perrine SP. Alterations in protein-DNA interactions in the gamma-globin gene promoter in response to butyrate therapy. Blood. 1998;92:2924-2933

Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, Sharara AI. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. Br J Haematol 2005;130:644-6

Ismail A, Campbell MJ, Ibrahim HM, Jones GL. Health Related Quality of Life in Malaysian children with thalassaemia. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:39.:39

Issargagrisil S, Piankijagum A, Wasi P. "Spinal cord compression in thalassaemia. Report of 12 cases can recommendations for treatment." Archives of Internal Medicine. 1981;141:1033-6

J

Jensen, P.D., Jensen, F.T., Christensen, T., Nielsen, J.L. & Ellegaard, J. (2003) Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias.
Blood, 101, 91-96.

K

von Kalle C, Baum C and Williams DA. Lenti in red: progress in gene therapy for human haemoglobinopathies.
J Clin Invest. 2004;114:889-891

Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassaemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. J Pediatr. Hematol. Oncol. 2005;27:380-385

Kattamis, A., Ladis, V., Berdousi, H., Kelekis, N.L., Alexopoulou, E., Papasotiriou, I., Drakaki, K., Kaloumenou, I., Galani, A. & Kattamis, C. (2006) Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine: a 12-month trial.
Blood Cells Mol Dis, 36, 21-25.

Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart Jour. 1984;107:526-31

Kontoghiorghes, G., Sheppard, L., Barr, J. & al, e. (1988) Iron Balance studies with the oral chelator 1,2,dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one. British Journal of Haematology, 69, 129(abstract).

Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. New insights into erythropoiesis. Curr Opin Hematol. 2002;9:93-100

Krajaejun T, Sathapatayavongs B, Pracharktam R, Nitiyanant P, Leelachaikul P, Wanachiwanawin W et al. Clinical and epidemiological analyses of human pythiosis in Thailand.
Clin Infect Dis. 2006;43(5):569-576

Kremastinos D, Tiniakos G, Theodorakis G et al., Myocarditis in beta-thalassaemia major: a cause of heart failure.
Circulation. 1995;91:66-71

Kuo HT, Peng CT, Tsai MY. Pilot study on parental stress and behavioural adjustment to the thalassaemia major disease process in children undergoing iron-chelation in western Taiwan. Hemoglobin. 2006;30(2):301-309

L

Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, Soderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomised individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. J Intern Med. 2004;255(6):664-673

Lasco A, Morabito N, Gaudio A, et al. Osteoporosis and beta-thalassaemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. J Endocrinol Invest. 2002;25:338-344

Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassaemia major. Osteoporos Int. 2001;12:570-575

Leandros E et al. Hand-assisted laparoscopic surgery with a Pfannenstiel incision in beta-thalassaemia patients: initial experience. World J Surg. 2006;30:1216-20

Lefrere JJ, Maniez-Montreuil M, Morel P, Defer C, Laperche S. Safety of blood products and B19 parvovirus. Transfus Clin Biol. 2006;13(4):235-241

Leung CF, Lao TT, Chang AM. Effect of folate supplement on pregnant women with beta-thalassaemia minor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1989;33:209-13

Levings PP and Bungert J. The human b-globin locus control region. Eur J Biochem. 2002;269:1589-1599

Ley TJ, DeSimone J, Anagou NP, et al. 5-Azacytidine selectively increases g-globin synthesis in a patient with beta+-thalassaemia. N Eng J Med. 1982;307:1469-1475

Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. Br J Haematol. 2002;117:755-8

Lindsay KL. Management of chronic hepatitis in special populations. Am J Med 1994;96:57S-60S.

Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. Blood 2003; 101: 2137 - 2143

Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A, et al. Hydroxyurea therapy in thalassaemia. Ann N Y Acad Sci. 1998;850:120-128

Lowrey C. Epigenetic modifications of the human b-globin LCR core elements and g-globin gene promoters [abstract]. Blood Cells Mol Dis. 2005;34:104-105

Lowrey CH, Nienhuis AW. Brief report: treatment with azacitidine of patients with end-state b-thalassaemia. N Eng J Med. 1993;329:945

Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P, Albertini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. N Engl J Med. 1990; 322:417-21.

M

Maggio, A., D'Amico, G., Morabito, A., Capra, M., Ciaccio, C., Cianciulli, P., Di Gregorio, F., Garozzo, G., Malizia, R., Magnano, C., Mangiagli, A., Quarta, G., Rizzo, M., D'Ascola, D.G., Rizzo, A. & Midiri, M. (2002) Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. Blood Cells Mol Dis, 28, 196-208.

Mahachoklertwattana P. Zoledronic acid for the treatment of thalassaemia-induced osteonecrosis. Haematologica. 2006 Sep;91(9):1155A

Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sriphrapradang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58:273-279

Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Iori AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Trends of Haematopoietic Stem cell Transplantation in Children during the last 3 decades: a survey from the Paediatric Diseases Working Party of the European Blood and Bone Marrow Transplantation Group.
Bone Marrow Transplant 2007; 39: 89-99.

Mankidy, R, Faller, DV, Mabaera R, Lowrey C, Boosalis M, White G, Castaneda SC, and Perrine SP. Dissociation of an HDAC-3/ NCoR repressor complex is associated with high-level induction of the gamma-globin gene promoter by potent SCFAD. Blood. 2006;108:3179-3186

Mariotti E, Angelucci E, Agostini A, Baronciani D, Sgarbi E, Lucarelli G. Evaluation of cardiac status in iron-loaded thalassaemia patients following bone marrow transplantation: improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. Br J Haematol. 1998;103: 916-21

March of Dimes (2006). Global Report on Birth Defects
Marzano A., Angelucci E, Andreone P et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Digest Liver Dis 2007; doi:10.1016/j.dld.2006.12.017

Massaglia P, Pozzan MT, Piga A, Davico S, Luzzatto L, Carpignano M. Psychological aspects of thalassaemia. Pediatr Med Chir. 1986;8(1):27-31

May A, Choiseul M. Sickle cell anaemia and thalassaemia: symptoms, treatment and effects on lifestyle.
Health Visit. 1988;61(7):212-215

May C, Rivella S, Callegari J, Heller G, Gaenslerk KML, Luzzatto L and Sadelain M. Therapeutic haemoglobin synthesis in b-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human b-globin.
Nature. 2000;406:82-86

Michail-Merianou V, Pamphili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, Pelegrinis E, Karaklis A. Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. Vox Sanguinis. 52:95-8, 1987.

Miccio A, Cesari R, Lotti F, Rossi C, Tiboni F, Sanvito F, Ponzoni M, Routledge S, Antoniou M and Ferrari G. Long-term correction of b-thalassaemia by transplantation of transduced hematopoietic stem cells. Mol Ther. 2006;13, Supplement 1: S30

de Montalembert M, Girot R, Revillion Y, Jan D, Adjrad L, Ardjoun FZ, Belhani M, Najean Y. Partial splenectomy in homozygous _-thalassaemia. Arch Dis Child. 1990;65:304-7

Modell B. Total management of thalassaemia major. Arch Dis Child. 1977;52(6):489-500
Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, La Rosa M, Guarino R, Meo A, Frisina N. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. J Bone Miner Res. 2004;19:722-7

Morell A, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern Switzerland, 2000. Pathogen inactivation of labile blood products

Mork CN, Faller DV, Spanjaard RA. A mechanistic approach to anticancer therapy: targeting the cell cycle with histone deacetylase inhibitors. Curr Pharm Des. 2005;11:1091-1104

Mosely J. Editorial. Transfusion. 1994;34(9)

Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. Br J Haematol. 2003;121:187-189
Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of Cirrhosis in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation. Ann Intern Med 2002; 136:667-72.

N

Nash KB. A psychosocial perspective. Growing up with thalassaemia, a chronic disorder. Ann N Y Acad Sci. 1990;612:442-50.:442-450

Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia intermedia: outcome of mothers and newborns. Am J Hematol. 2006;81:499-502

National Evidence-Based Clinical Guidelines Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems_. February 2004. http://www.rcog.org.uk.

Nienhuis AW, Dunbar CE and Sorrentino BP. Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. Mol Ther. 2006;13:1031-1049

Nisbet-Brown, E., Olivieri, N.F., Giardina, P.J., Grady, R.W., Neufeld, E.J., Sechaud, R., Krebs-Brown, A.J., Anderson, J.R., Alberti, D., Sizer, K.C. & Nathan, D.G. (2003) Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Lancet, 361, 1597-1602.

Nisli G, Kavakli K, Vergin C, Oztop S, Cetingul N. Recombinant human erythropoietin trial in thalassaemia intermedia. J Trop Pediatr. 1996;42:330-334

O

Olivieri NF. The beta-thalassaemias, N Engl J Med. 1999;341:99-109
Olivieri, N.F., Brittenham, G.M., McLaren, C.E., Templeton, D.M., Cameron, R.G., McClelland, R.A., Burt, A.D. & Fleming, K.A. (1998) Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major [see comments]. N Engl J Med, 339, 417-423.

Olivieri, N.F. & Brittenham, G.M. (1997) Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood, 89, 739-761.

Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, et al. Treatment of thalassaemia major with phenylbutyrate and hydroxyurea. Lancet. 1997;350:491-492

Olivieri, N.F., Brittenham, G.M., Matsui, D., Berkovitch, M., Blendis, L.M., Cameron, R.G., McClelland, R.A., Liu, P.P., Templeton, D.M. & Koren, G. (1995) Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major [see comments]. N Engl J Med, 332, 918-922.

Olivieri, N.F., Nathan, D.G., MacMillan, J.H., Wayne, A.S., Liu, P.P., McGee, A., Martin, M., Koren, G. & Cohen, A.R. (1994) Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. New England Journal of Medicine, 331, 574-578.

Olivieri, N.F., Koren, G., Harris, J., Khattak, S., Freedman, M.H., Templeton, D.M., Bailey, J.D. & Reilly, B.J. (1992) Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. American Journal of Pediatric Hematology Oncology, 14, 48-56.

Olivieri, N.F., Koren, G., Hermann, C., Bentur, Y., Chung, D., Klein, J., St Louis, P., Freedman, M.H., McClelland, R.A. & Templeton, D.M. (1990) Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. Lancet, 336, 1275-1279.

Olivieri, N.F., Buncie, J.R., Chew, E., Gallanti, T., Harrison, R.V., Keenan, N., Logan, W., Mitchell, D., Ricci, G., Skarf, B., Taylor, M. & Freeman, M.H. (1986) Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. New England Journal of Medicine, 314(14), 869-873.

Origa R, et. al. Liver Iron Concentration and Urinary Hepcidin in Beta-Thalassemia. Haematologica 92 2007; 583.

Origa, R., Bina, P., Agus, A., Crobu, G., Defraia, E., Dessi, C., Leoni, G., Muroni, P.P. & Galanello, R. (2005) Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. Haematologica, 90, 1309-1314

Origa R, Fiumana E et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia: Clinical and genetic aspects. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:451-6

Orr D. Difficult intubation: a hazard in thalassaemia. A case report. Br J Anaesth. 1967;39:585-6

P

Pace BS and Zein S. Understanding mechanisms of g-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological foetal haemoglobin induction. Developmental Dynamics. 2006;235:1727-1737

Pace BS, White GL, Dover GJ, Boosalis MS, Faller DV, Perrine SP. Short-chain fatty acid derivatives induce foetal globin expression and erythropoiesis in vivo. Blood. 2002;100:4640-4648

Pakbaz Z, Treadwell M, Yamashita R, Quirolo K, Foote D, Quill L et al. Quality of life in patients with thalassaemia intermedia compared to thalassaemia major. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:457-61:457-461
Pakbaz Z, et. al. Serum Ferritin Underestimates Liver Iron Concentration in Transfusion Independent Thalassemia Patients as Compared to Regularly Transfused Thalassemia and Sickle Cell Patients. Pediatr Blood Cancer 00 2004;1-4.

Pedersen FK. Post-splenectomy infections in Danish children splenectomised 1969-1978. Acta Ped Scand. 1983;72:589-95

Pennell, D.J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., Ladis, V., Piga, A., Aessopos, A., Gotsis, E.D., Tanner, M.A., Smith, G.C., Westwood, M.A., Wonke, B. & Galanello, R. (2005) Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood.

Pennell, D.J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., Ladis, V., Piga, A., Aessopos, A., Gotsis, E.D., Tanner, M.A., Smith, G.C., Westwood, M.A., Wonke, B. & Galanello, R. (2006) Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood, 107, 3738-3744.

Pepe, A., Lombardi, M., Positano, V., Cracolici, E., Capra, M., et al. Evaluation of the efficacy of oral Deferiprone in beta-thalassaemia major by multislice multiecho T2*. Eur. J. Haematol. (2006), 76(3): 183-92.

Perera D, Pizzey A, Campbell A, Katz M, Porter J, Petrou M, Irvine DS, Chatterjee R. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous beta-thalassaemia patients with iron overload. Hum Reprod. 2002;17:1820-5

Perrine SP, Castaneda SA, Boosalis MS, White GL, Jones BM and Bohacek R. Induction of foetal globin in beta-thalassaemia: Cellular obstacles and molecular progress. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:257-265

Perrine SP. Haemoglobin F-new targets, new path. Blood. 2006;108:783-784

Perrine SP. Foetal globin induction - Can it cure beta-thalassaemia? Hematology, Am Soc Hem Education Programme, December 2005

Perrine SP, Boosalis MS, Emery DW, Castaneda SA, Bohacek RA. A pharmacophore model for screening Hb-F-inducing agents. Blood. 2003;102:122a

Perrine SP, Yang YM, Piga A et al. Butyrate + EPO in beta thalassaemia intermedia: interim findings of a phase Ⅱ trial [abstract]. Blood. 2002;100:47a

Perrine SP, Ginder G, Faller DV, et al. A short-term trial of butyrate to stimulate foetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. N Eng J Med. 1993;328:129-131

Persons DA and Tisdale JF. Gene therapy for the haemoglobin disorders. Semin Hematol. 2004;41:279-286

Piga, A., Galanello, R., Forni, G.L., Cappellini, M.D., Origa, R., Zappu, A., Donato, G., Bordone, E., Lavagetto, A., Zanaboni, L., Sechaud, R., Hewson, N., Ford, J.M., Opitz, H. & Alberti, D. (2006) Randomized phase Ⅱ trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica, 91, 873-880.

Piga, A., Galggioti, C., Rogliacco, E., Tricta, F. Comparative effects of Deferiprone and Desferrioxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassaemia major: a retrospective analysis. Haemtologica (2003), 88(5): 489-496.

Piga, A., Luzzatto, L., Capalbo, P., Gambotto, S., Tricta, F. & Gabutti, V. (1988) High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. European Journal Haematology, 40, 380-381.

Pippard, M., Johnson, D., Callender, S. & Finch, C. (1982) Ferrioxamine excretion in iron loaded man. Blood, 60, 288-294.

Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. Lancet. 1979;2:819-821

Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, et al. A correlation of erythrokinetics,

ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassaemia. Blood. 2000;96:2606-2612
Porter, J.B. (2005) Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. Semin Hematol, 42, S14-18.

Porter, J.B., A., T.M., J., P.D. & P, E. (2005) Improved Myocardial T2* in Transfusion Dependent Anemias Receiving ICL670 (Deferasirox). Blood, 106, Abstract 3600.

Porter, J.B., Abeysinghe, R.D., Marshall, L., Hider, R.C. & Singh, S. (1996a) Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with deferoxamine therapy. Blood, 88, 705-713.

Porter, J.B., Abeysinghe, R.D., Marshall, L., Hider, R.C. & Singh, S. (1996b) Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy. Blood, 88, 705-714.

Porter, J.B. & Davis, B.A. (2002) Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. Best Pract Res Clin Haematol, 15, 329-368.

Porter, J.B., Jaswon, M.S., Huehns, E.R., East, C.A. & Hazell, J.W. (1989) Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. Br J Haematol, 73, 403-409.

Pratt D S, Kaplan M M. Jaundice. (2005) In: Kasper D, Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. McGraw-Hill. Ch 38:238-43

Premawardhena et al. HaemoglobinE-ß-Thalassaemia: Progress Report from the International Study Group.
Ann NY Acad Sci. 2005;1054:33-39

Pringle KC, Spigos DG, Tan WS, Politis C, Pang EJ, Reyez HM et al. Partial splenic embolisation in the management of thalassaemia major. J Pediatr Surg. 1982;017(6):884-891

R

Rachmilewitz EA, Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassaemia. Ann N Y Acad Sci. 1998;850:129-138

Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. Br J Haematol. 2006;133(6):667-674

RCOG clinical Green Top Guidelines. Management of HIV in Pregnancy (39) - April 2004. http://www.rcog.org.uk.

Rebulla P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. Lancet. 1991;337:277-80

Reich S, Buhrer C, Henze G, et al. Oral isobutyramide reduces transfusion requirements in some patients with homozygous beta-thalassaemia. Blood. 2000;96:3357-3363

Report of a joint WHO/March of Dimes Meeting, 5 – 15, May 2006

Rivella S, May C, Chadburn A, Rivière I and Sadelain M (2003) A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human b-globin gene transfer. Blood. 2003;101:2932-2939

Roselli EA, Cesari R, Miccio A, Tiboni F, Corbella P, Rossi C, Biral E, Marktel S,

Antoniou M, Andreani M, Lucarelli G and Ferrari G. Gene Therapy for b-thalassaemia: Preclinical studies on human cells. Mol Ther. 2006;13, Supplement 1: S257

S

de Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C, on behalf of the Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of Endocrine Complications and Short Stature in Patients with Thalassaemia major: A Multicenter Study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Ped Endocrinol Rev 2004; 2 (Suppl. 2):249-255

de Sanctis V, Urso L. Clinical experience with growth hormone treatment in patients with _-thalassaemia major.
BioDrugs 1999; 11:79-85

de Sanctis V, Pintor C, et al., Multicentre study on endocrine complications in thalassaemia major.
Clinical Endocrinology. 1995;42:581-6

de Sanctis V, Atti G, Banin P, Orzincolo C, Cavallini AR, Patti D, Vullo C. Growth in thalassaemia major. Acta Med Auxol 1991; 23:29-36

Sadelain M. Recent advances in globin gene transfer for the treatment of b-thalassaemia and sickle cell anaemia. Curr Opin Hematol. 2006;13:142-148

Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006 Jun 17;367(9527):2010. Review

Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of foetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia. Br J Haematol. 1998;101:416-419

Schrier SL and Angelucci E. New Strategies in the Treatment of the Thalassemias . Annu Rev Med 2005; 56: 157-71

Schrier SL. Pathobiology of thalassemic erythrocytes. Curr Opin Hematol. 1997;4:75-78

Sharara AI, Aoun E, Koussa S, Inati A, Taher A. Treatment of acute hepatitis C in a child with thalassemia major using weight-based peginterferon alpha-2b. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1221.

Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD. Hepatitis C. Ann Intern Med 1996;125:658-68.

Silen W. Abdominal pain. (2005) In: Kasper D, Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. McGraw-Hill. Ch 13:82-5

Silva M, Grillot D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. Blood. 1996;88:1576-1582

Singer DB. Postsplenectomy sepsis. Perspect Pediatr Pathol. 1973;1:285-311:285-311

Singer ST, Sweeters N, Vichinsky E, Wagner AJ, Rachmilewitz EA. A dose-finding and safety study of darbepoetin alfa (erythropoiesis stimulating protein) for the treatment of anaemia in patients with thalassaemia intermedia [abstract]. Blood. 2003;102:268a

Singer ST, Kuypers FA, Coates TD, et al. The effect of single and combination drug therapy on previously transfused E/beta-thalassaemia patients: Implications on decision-making for therapy. Blood. 2002;100:119a-120a

Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. Blood. 96:3369-73, 2000.

Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? Am J Hematol. 1999;60:24-6

Skarpidi E, Cao H, Heltweg B, et al. Hydroxamide derivatives of short-chain fatty acids are potent inducers of human foetal globin gene expression. Exp Hematol. 2003;31:197-203

Skordis N, Christou S, Koliou M, Pavlides N, Angastiniotis M. Fertility in female patients with thalassaemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11 Suppl 3:935-43

Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Andreani M, Manna M, Nesci S, Lucarelli B, Clift RA, Lucarelli G. A new approach for bone marrow transplantation in class 3 thalassemic patients aged less than 17 years. Blood 2004; 104:1201-3

Spanos T, Ladis V, Palamidou F, Papassotiriou I, Banagi A, Premetis E, Kattamis C. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. Vox Sanguinis. 70:217-23, 1996.

Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. "Red cell alloantibodies in patients with thalassemia." Vox Sanguini 1990;58:50-5

Spoulou VI, Tsoumas DL, Ladis V, Spentzou A, Theodoridou MC. Natural and vaccine-induced immunity against Haemophilus influenzae type b in patients with beta-thalassaemia. Vaccine. 2006;24(16):3050-3053

St Pierre, T.G., Clark, P.R., Chua-anusorn, W., Fleming, A.J., Jeffrey, G.P., Olynyk, J.K., Pootrakul, P., Robins, E. & Lindeman, R. (2005) Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood, 105, 855-861.

Stamatoyannopoulos G (2005) Prospects for developing a molecular cure for thalassemia. Hematology, 10 Suppl 1:255-257

Steinberg MH, Rodgers GP. Pharmacologic modulation of foetal haemoglobin. Medicine. 2001;80:328-344.

Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. Lung. 184:177-85, 2006.

T

Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A et al. Pulmonary thromboembolism in beta-thalassaemia intermedia: are we aware of this complication? Hemoglobin. 2002;26:107-112

Taher A, Ismaeel H, Cappellini MD. Thalassaemia Intermedia: Revisited. Blood Cells Mol Dis. 2006;37:12-20

Taher A, Ismaeel H, Mehio G, Bignamini D, et al. The incidence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost. 2006;96:488-91

Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2007 April 10;115(14):1876-84

Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8(3):543-7

Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd Ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1962
Telfer, P.T., Prestcott, E., Holden, S., Walker, M., Hoffbrand, A.V. & Wonke, B. (2000) Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. Br J Haematol, 110, 971-977.

Thalassemia International Federation (2002) Haemoglobin E-beta-thalassaemia. Chapter 12

Tondury, P., Zimmermann, A., Nielsen, P. & Hirt, A. (1998) Liver iron and fibrosis during long-term treatment with deferiprone in Swiss thalassaemic patients. British Journal of Haematology, 101, 413-415.

Tsiantis J, Xypolita-Tsantili D, Papadakou-Lagoyianni S. Family reactions and their management in a parents group with beta-thalassaemia. Arch Dis Child. 1982;57(11):860-863

Tuck SM, Jensen CE, Wonke B, Yardumian A. Pregnancy management and outcomes in women with thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11 (3):923-8

V

Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. Lancet Infect Dis. 2006;6(4):226-233

Villeneuve, J.P., Bilodeau, M., Lepage, R., Cote, J. & Lefebvre, M. (1996) Variability in hepatic iron concentration measurement from needle- biopsy specimens. Journal of Hepatology, 25, 172-177.

Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. Eur Heart J. 2003 January;24(1):113-9

Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. Br J Haematol. 2003;123:730-737

W

Wainscoat JS, Thein SL, Weatherall DJ. Thalassaemia intermedia. Blood Rev. 1987;1:273-279

Walker JM. The heart in thalassaemia. Eur Heart J. 2002 January;23(2):102-5

Walter, P.B., Fung, E.B., Killilea, D.W., Jiang, Q., Hudes, M., Madden, J., Porter, J., Evans, P., Vichinsky, E. & Harmatz, P. (2006) Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. Br J Haematol, 135, 254-263.

Wang SC, Lin KH, Chern JP, Lu MY, Jou ST, Lin DT et al. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassaemia major. Clin Infect Dis. 2003;37(7):984-988

Wanless, I.R., Sweeney, G., Dhillon, A.P., Guido, M., Piga, A., Galanello, R., Gamberini, M.R., Schwartz, E. & Cohen, A.R. (2002) Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. Blood, 100, 1566-1569.

Weatherall DJ. Thalassaemia intermedia: cellular and molecular aspects, J Hematol. 2001; 86 (Suppl 1):186-188

Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassaemia major patients with normal myocardial iron. J Magn Reson Imaging. 2007 June;25(6):1147-51
WHO/March of Dimes, 2006 (Report of a joint meeting, 5-15 May)

Wittich S, Scherf H, Xie C, et al. Structure-activity relationships on phenylalanine-containing inhibitors of histone deacetylase: in vitro enzyme inhibition, induction of differentiation, and inhibition of proliferation in Friend leukaemic cells. J Med Chem. 2002;45:3296-3309

Wolfe, L., Olivieri, N., Sallan, D., Colan, S., Rose, V., Propper, R., Freedman, M.H. & Nathan, D.G. (1985) Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. N Engl J Med, 312, 1600-1603.

Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood 2005;106:1460-5.

Worwood, M., Cragg, S.J., Jacobs, A., McLaren, C., Ricketts, C. & Economidou, J. (1980) Binding of serum ferritin to concanavalin A: patients with homozygous beta thalassaemia and transfusional iron overload. Br J Haematol, 46, 409-416.

Y

Yarali, N., Fisgin, T., Duru, F., Kara, A., Ecin, N., Fitoz, S. & Erden, I. (2006) Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion. J Pediatr Hematol Oncol, 28, 11-16.

Yuan J, Angelucci E, Lucarelli G, et al. Accelerated programmed cell death (apoptosis) in erythroid precursors of patients with severe beta-thalassaemia. Blood. 1993;82:374-377.

Z

Zurlo MG, De SP, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet. 1989 July 1;2(8653):27-30

WEBSITES

National Evidence-Based Clinical Guidelines Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems_. February 2004. http://www.rcog.org.uk

RCOG Clinical Green Top Guidelines. Management of HIV in Pregnancy (39) - April 2004. http://www.rcog.org.uk

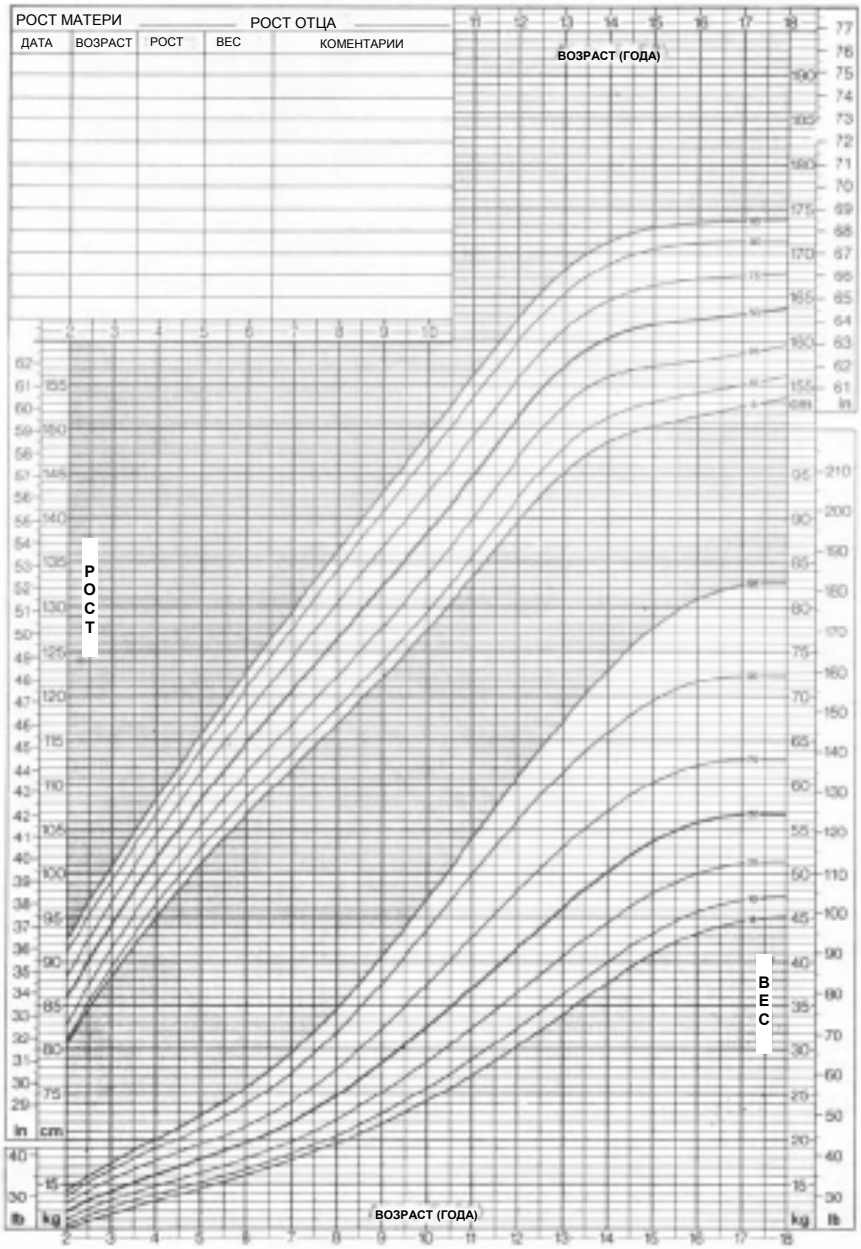
ПРИЛОЖЕНИЕ А

ДЕВУШКИ ОТ 2 ДО 18 ЛЕТ
ФИЗИЧЕСКИЙ РОСТ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР СТАТИСТИКИ ЗДРАВОЗХРАНЕНИЯ

ИМЯ _____ **КАРТА** _____

РОСТ МАТЕРИ _____ РОСТ ОТЦА _____

ДАТА	ВОЗРАСТ	РОСТ	ВЕС	КОМЕНТАРИИ

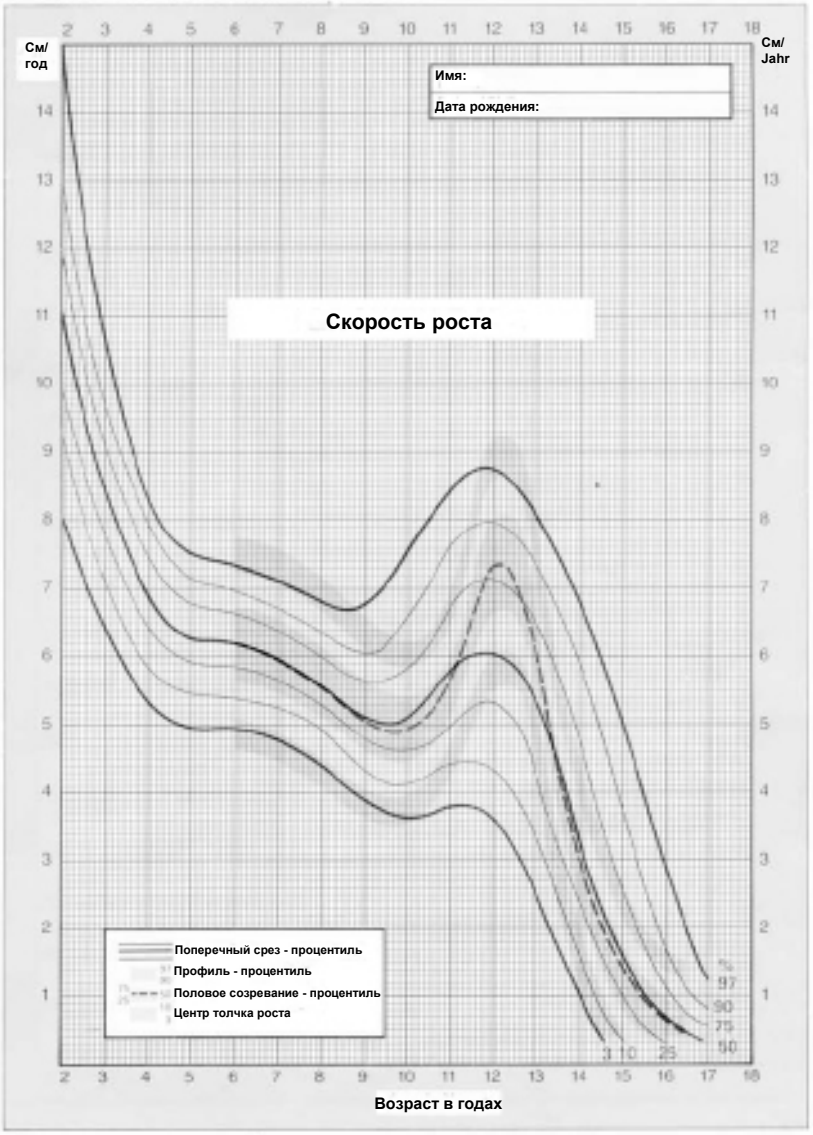


Ross Growth & Development Program

*Adapted from:Hamill PVV, Drizd TA, Johson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM Physical growth, National Center for Health Statistics percentiles AMJ CLIN NUTR 32 607 629, 1979 Data From the National Center for Health Statistics (NCHS) Hyattsville, Maryland

1992 ROSS LABORATORIES

Диаграмма сорости роста девушки



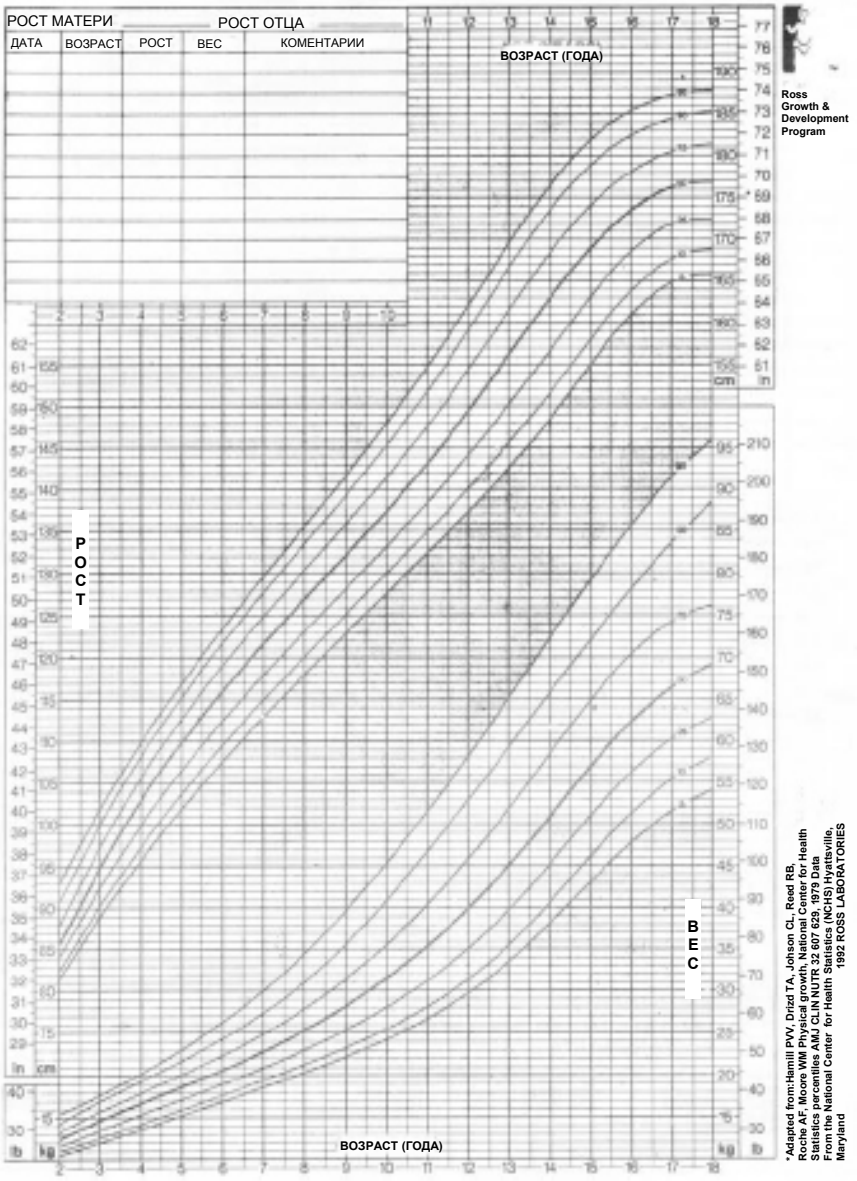
Продольное исследование роста по Zürcher

МАЛЬЧИКИ ОТ 2 ДО 18 ЛЕТ
ФИЗИЧЕСКИЙ РОСТ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР СТАТИСТИКИ ЗДРАВОЗХРАНЕНИЯ

ИМЯ _____ **КАРТА** _____

РОСТ МАТЕРИ _____ РОСТ ОТЦА _____

ДАТА	ВОЗРАСТ	РОСТ	ВЕС	КОМЕНТАРИИ

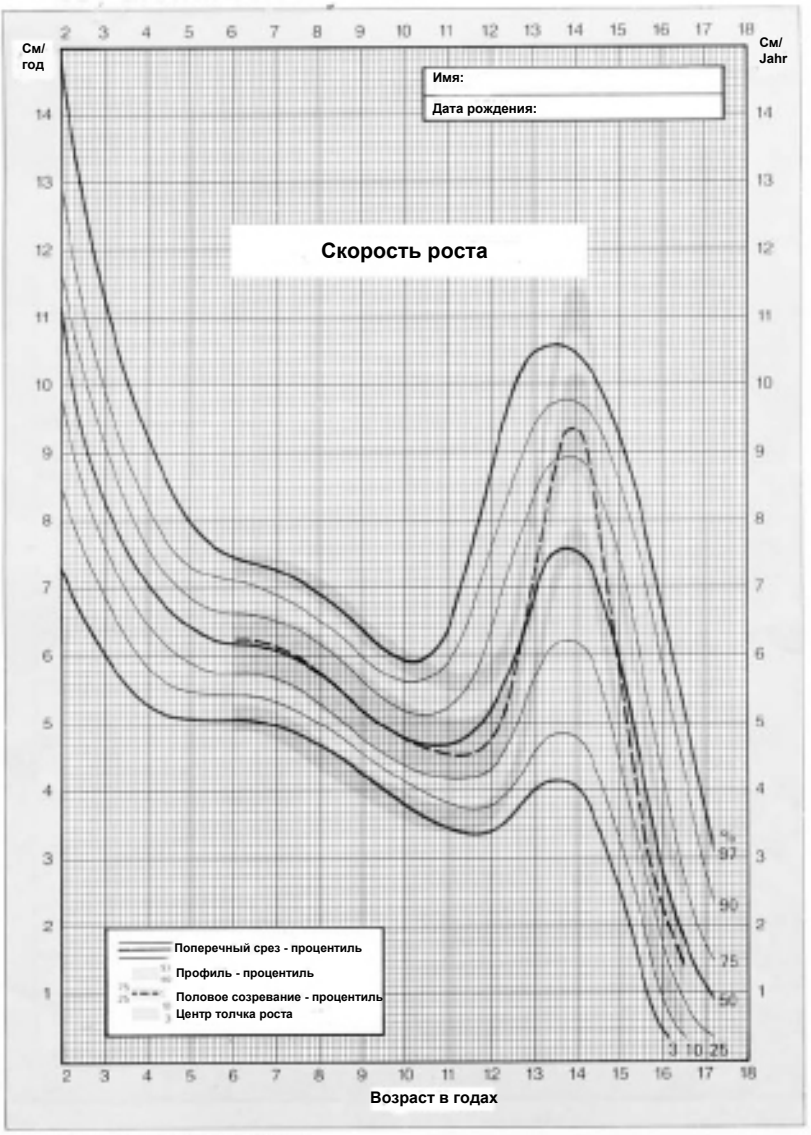


Ross Growth & Development Program

*Adapted from:Hamill PVV, Drizd TA, Johson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM Physical growth, National Center for Health Statistics percentiles AMJ CLIN NUTR 32 607 629, 1979 Data From the National Center for Health Statistics (NCHS) Hyattsville, Maryland

1992 ROSS LABORATORIES

Диаграмма Скорости Роста Мальчика



Продольное исследование роста по Zürcher

Алфавитный указатель

Описание	Номер страницы
А	
Адефовир	101, 105
5-Азацитдин	136
Агранулоцитоз	50
Акарбоза	69
Алендронат	81
Аллергические трансфузионные реакции	28
Аллоиммунизация	19, 20, 24, 128, 160
Аменорея	66
Амиодарон	88
Антикоагулянты	21, 88, 126
Антиоксиданты	37
Апластический криз	108, 161
Аритмии	84, 88, 166
Артропатия	50
Аутоиммунная гемолитическая анемия	28, 160
Б	
Беременность	45, 51, 70, 127
Бета блокаторы	88
Биопсия печени	35, 94
Бифосфанаты	74, 81
Болезнь Чагаша	30, 115
Боли в спине	162
Боль в животе	163
Буметанид	87
Бутираты	136
В	
Вакцинация	99, 101, 118, 151
Витамин C	33, 39, 45, 52, 152
Витамин D	69, 81
Витамин E	153
ВИЧ (HIV)	74, 109
Вождение автомобиля	154
Всасывание железа	31, 151
Выжывание	40, 49
Г	
Гемоглобин Bart's водянка плода	17

Гемоглобин Constant Spring 17
Гемоглобин H (Hb H) 17
Гемоглобин Lepore 16
Гемоглобин S (Hb S) 16
Гемоглобин взрослого (HbA) 12
Гемоглобин E (Hb E) 16,130
Генная терапия 139
Гепатит B (HBV) 74, 98, 128
Гепатит C (HCV) 74, 92, 94, 126
Гепатоцеллюлярная карцинома 93, 99
Гидроксиуреа 121, 124, 129, 136
Гиперспленизм 116, 160
Гипогонадический гипогонадизм 67, 70, 78
Гипокальцемия 69, 169
Гипопаратироидизм 69, 169
Гипотиродизм 67
ГМ КСФ (GM CSF) 50
Гормонозаместительная терапия 74, 81

Д

Десфериоксамин ДФО 39, 65, 77, 108, 112
Деферасирокс 55
Деферипрон 48, 74
Дефицит цинка 51, 153
Децитабин 136
Дигоксин 87
Диета 151-153
Дисплазия скелета 43
Диуретики 87
ДНК 12
Донорство крови 18, 93, 98

Е

Ерсиния (Yersinia enterocolitica) 42, 111, 161

Ж

Желтуха 117
Желчные камни (холелитиаз) 124

З

Задержка полового развития 65
Задержка полового созревания 65
Замороженные эритроциты 20
Золендроновая кислота 81
Зрение 43, 50

И

Иммунная функция 107
Иммунопрофилактика 118
Имплантированные в/в катетеры 47
Ингибиторы АКФ 87
Инсулин 69
Интенсивное хелатирование 46
Интерферон (пегилированный) 95, 101, 105

К

Кальций 69, 81, 152
Кальцитриол 69
Кардиальные болезни 73, 76, 83, 154
Клебсиелла (Klebsiella) 113, 161
Консультирование перед 70, 73
Конфиденциальность 149
Концентрация железа в печени (КЖП) 33, 39, 48, 53, 55, 92
Короткие цепи производных жирных 137
Курение 153

Л

Лабильное плазменное железо (ЛПЖ) 37
Ламивудин 101, 105
Легочная гипертензия 90, 120, 126, 166
Лейкоцитарные антигены человека HLA 133
Лихорадка денге 114

М

Малярия 114, 115
Методы вспомогательной репродукции 70
Миокардит 36, 164
МНП 88
МРТ 36, 92
МРТ сердца 36, 40, 49, 74, 85

Н

Негемолитическая фебрильная реакция 27
Нейтропения 50
Неоциты 21
Несвязанное с трансферрином железо 37
Нефролитиаз (почечные камни) 123, 164

О

Образ жизни 149
Овуляция 70, 71
Окислительное нарушение 37
Остеопороз 74, 79, 127, 162, 154
Острые гемолитические реакции 28
Отмытые эритроциты 20
Оценка полового развития 66

П

Пакреатит 163
Памидронат 81
Парвовирус В19 108, 161
Перегрузка железом (гемосидероз) 26, 31, 107, 127
Переломы 81, 162, 165
Перикардит 164
Печеночная недостаточность 93, 168
Поздние трансфузионные реакции 28, 162, 166
Половое созревание 65
Потребление алкоголя 153
Преимплатационный генетический д-з 71
Пролапс дисков 162
Противогриппозная вирусная вакцина 118

Р

Работа 150
Рост 43, 64

С

Сахарный диабет 68, 92, 127
Связанное с трансфузией острое поражение легких (СТЩПЛ) 29
Сердечная недостаточность 36, 126, 166
Сердцебиение 84
Синдром Джильберта 167
СКВИД (SQUID) 35
Скорость роста 64
Совместимые доноры неродственники 133
Сперматогенез 70, 72
Спленомегалия 124, 154
Спленэктомия 107, 116, 124, 128
СТБТПХ 29, 133
Стоматологическая помощь 151
Страхование (путешествие) 150

Судороги ног 168

Т

Толерантность к глюкозе 69
Трансплантация (стволовые клетки) 129, 132
Трансфузионная потребность 23, 25, 26, 97
Тромбоз портальной вены 163
Тромбоцитопения 50, 97, 116

У

Употребление наркотиков 153

Ф

Ферритин 33, 48, 53, 55, 75
Фертильность 70
Фетальный гемоглобин (Hb F) 12, 129, 136
Фиброз печени 50, 92, 132
Физическая активность 153
Фильтрация 19, 20, 29
Фолиевая кислота 127, 152
Фракция выброса (ФВЛЖ) 36, 49, 54, 73
Функция сердца 36, 40, 49, 54, 56, 73

Х

Хеляция 38, 108, 127, 144, 151
Химеризм 134
Химиопрофилактика 118

Ц

Циркуляторная перегрузка 29
Цирроз 93, 99
Цитомегаловирус (CMV) 111
Цитотоксические агенты 136

Ш

Школа 149

Э

Эдастическая псевдоксантома 127
Экстрамедуллярный гемопоэз 124, 165
Электрокардиограмма (ЭКГ) 84
Эмболизация селезенки 117

Эмболия легких 165
Энтекавир 101, 105
Эритропоэтин (EPO) 136
Эхокардиография 85

Я

Язвы ног 125

О Международной Федерации Талассемии

Международная организация по талассемии была учреждена в 1987 году. Ее миссией является содействие введению и принятию программ национального контроля для эффективной профилактики и надлежащего клинического лечения талассемии в каждой стране мира, в которой встречается данное заболевание. МФТ имеет «зонтичную» структуру и состоит из 98 национальных ассоциаций по талассемии из 60 стран мира, представляющих сотни и тысячи пациентов во всем мире.

МФТ находится в официальных отношениях с Всемирной организацией здравоохранения с 1996 года и развила широкую сеть сотрудничества с научными и медицинскими специалистами из более чем 60 стран мира, а также с другими национальными и международными органами здравоохранения, фармацевтическими компаниями и организациями пациентов, ориентированными на лечение заболевания.

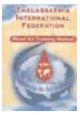
Образовательная программа МФТ является одной из наиболее важных и успешных сфер деятельности организации. К ней относится организация местных, национальных, региональных и международных рабочих групп, конференций и семинаров, а также подготовка, публикация, перевод и свободное распространение информационных бюллетеней, журналов и книг для медицинских специалистов и пациентов/их родителей в более чем 60 стран мира.

МИССИЯ: «РАВНЫЙ ДОСТУП К КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТАЛАССЕМИИ»

ДЕВИЗ: «НАША СИЛА В ЕДИНСТВЕ»

РЕЗОЛЮЦИЯ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ВОЗ)
НОМЕР EB118.R1 (29 МАЯ 2006)
«ТАЛАССЕМИЯ И ДРУГИЕ ГЕМОГЛАБИНОПАТИИ»

1. **"Blood Safety Kit"** (1999) - In English



2. **"Guidelines to the Clinical Management of Thalassaemia"** 2000 - Translated into 6 languages

3. **"Compliance to Iron Chelation therapy with Desferrioxamine"** 2000 – Reprint 2005 - Translated into 4 languages

4. **"About Thalassaemia" - 2003** - Translated into 11 languages

5. **"Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobinopathies"** Volume I (2003) - Translated into 2 languages

6. **"Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobiopathies"** Volume II (2005) - In English

7. **"Patients' Rights"** 2007 – In English

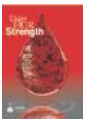
8. **"A guide to the establishment and promotion of non-government patients/parents' organization"** 2007 - In English

9. **"Guidelines to the Clinical Management of Thalassaemia"** Second Edition - 2007 - In English

10. **"Thalassaemia Major and Me"** – Children's Book – 2007 - In English

11. **"About - β-thalassaemia"** – 2007 - In English, Italian, French

12. **"About - α-thalassaemia"** – 2007 - In English, Italian, French

13. **"About sickle cell disease"** – 2007 - In English, Italian, French

14. **Educational Folder** - Information for the community, the carrier of and the patient with a Haemoglobin disorder.