

Əsgərova T.Ə.¹, Həsənzadə N.Ç.², Qafarov İ.A.³**TRANSFUZION ASILILIĞI OLAN β -TALASSEMİYALI UŞAQ ORQANİZMİNİN
DƏMİRLƏ YÜKLƏNMƏSİ ZAMANI QANDA FERRİTİNİN SƏVİYYƏSİ***Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası, Bakı*

Xülasə. Məqalədə desferal-terapiya alan β -talassemiya xəstə uşaqların qan serumunda dəmirin və ferritin qatılığının dəyişməsinə öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilir. 125 nəfər β -talassemiya xəstə müayinə olunmuşdur. Onlardan 68-i oğlan və 53-ü qız idi. Kontrol qrupunu müvafiq yaşda və cinsdə olan 20 sağlam şəxs təşkil etmişdir. Müayinə olunmuş xəstələrə xəstəliyin kliniki gedişatından asılı olaraq, müxtəlif dozalı desferalla müalicə aparılmışdır.

Desferal qəbulundan sonra xəstələrin qanında ferritin qatılığı təyin edilmişdir. Aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, ferritin qatılığının azalması desferalın dozasından asılıdır.

Beləliklə, β -talassemiya xəstələrin müalicəsində desferal-terapiyanın istifadə olunmasının məqsədə uyğun olduğu göstərilmişdir. Qan serumunda ferritin təyini bu qrup xəstələrdə dinamik olaraq desferalın dozasının dəqiq seçilməsinə imkan verərək, onların qaraciyərinin və dalağının funksiyasının normal səviyyədə qalmasında böyük rol oynaya bilər.

Açar sözlər: ferritin, desferal, β -talassemiya

Ключевые слова: ферритин, десферал, β -талассемия

Keywords: ferritin, desferal, β -thalassemia

Аскерова Т.А.¹, Гасанзаде Н.Ч.², Гафаров И.А.³**УРОВЕНЬ ФЕРРИТИНА В КРОВИ ПРИ ПЕРЕГРУЗКЕ ОРГАНИЗМА ЖЕЛЕЗОМ
ДЕТЕЙ С ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМОЙ β -ТАЛАССЕМИЕЙ***Кафедра биологической химии Азербайджанского медицинского университета, Баку*

Как известно, основным клиническим осложнением больных β -талассемией с переливанием эритроцитарной массы является накопление избыточного железа в различных органах и тканях. Существует несколько методов оценки резервного железа в организме. Среди них определение количества ферритина в сыворотке крови занимает одно из основных мест.

Основная цель работы – наблюдение за изменением количества железа и ферритина в сыворотке крови у больных β -талассемией, получающих десферал-терапию. Обследовано 125 пациентов с β -талассемией. Из них 68 мальчиков и 53 девочки. Контрольную группу составили 20 здоровых людей того же возраста и пола. В зависимости от клинического течения заболевания у обследованных пациентов применяли различные дозы десферала.

Накопление избытка железа в органах и тканях является одним из основных причин развития осложнений при заболеваниях, требующих проведения регулярных заместительных трансфузий эритроцитарной массы (ЭМ) [1]. К таким заболеваниям относятся β -талассемии. В-Талассемии обусловлены дефектом синтеза только β -цепи, разделяется на β^+ -талассемию, при которой, синтез β -

цепи сохраняется, и β^0 -талассемию синтез β -цепи полностью отсутствует. β^0 - и β^+ -талассемии характеризуются накоплением железа в различных органах. Человеческий организм хорошо адаптирован к накоплению железа извне при железодефицитных состояниях, или при анемии, а также к снижению утилизации железа из макрофагальной системы при воспалении. Однако не су-

ществует универсального механизма для выведения избыточного железа. Формирующаяся перегрузка железом при регулярных трансфузиях без сопроводительной хелаторной терапии приводит к повреждению жизненноважных органов и тканей [2-4].

Исключительно важное значение имеет определение параметров обмена железа при проведении железывыводящей (хелаторной) терапии у больных с β -талассемией. Без контроля показателей обмена железа невозможно правильно провести дозировку десферала и оценить эффективность проводимой хелаторной терапии. Для ликвидации избытка железа, введенного в организм с перелитой кровью используют железывыводящие соединения, то есть лекарства, которые способны связывать железо и выводить его из организма. Основным медицинским железохелаторным препаратом, имеющимся в распоряжении врачей, в настоящее время является десферал (десферриоксисамин) [5-7]. Оптимальную дозу десферала можно рассчитать путем определения общего количества железа и ферритина, полученного больным (железо, поступившее в организм в составе перелитой крови, плюс абсорбированное в желудочно-кишечном тракте) и количество металла, выведенного из организма в результате применения различных доз десферала [8].

Целью данной работы является исследование уровня ферритина и сывороточного железа у больных с β -талассемией в зависимости полученного ими десферала.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 125 больных (68 мальчиков и 53 девочек) с большой β -талассемией. Контрольную

группу составили 20 здоровых лиц соответствующие по полу и возрасту. Диагноз был поставлен на основании определения гемоглобиновых фракций HbA₂ и HbF с помощью метода изоэлектрофокусирования на полиакрил-амфолиновых пластиках с pH 3,5-9,5 на аппарате Multiphor 2117 фирмы LKB (Швеция). Количество ферритина определяли иммуноферментным методом на аппарате Stat Fax (Америка). Параллельно были изучены также основные гематологические показатели крови по общепринятой методике.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице представлены гематологические показатели крови у здоровых детей по сравнению с больными β -талассемией. Данные показатели у здоровых детей характеризуется повышенным Hb, Ht, количества эритроцитов и ССГЕ (таблица 1).

У больных же с β -талассемией количество Hb – 3,4 раза, эритроцитов – 1,76 раза, гематокрита 1,5 раза меньше, чем у здоровых. Гемоглобиновые фракции у больных с β -талассемией показало повышенный уровень HbF, установлено $60,5 \pm 2,1\%$, которое на 42,6 раза повышено по сравнению с данными здоровых лиц. Количество HbA₂ в обеих группах были схожи; у больных $1,42 \pm 0,08\%$ (норма $2,07 \pm 0,14\%$). При изучении обмена железа у больных с β -талассемией было выявлено повышенное содержание сывороточного железа и ферритина. Показатели обмена железа показано в таблице 2.

Уровень сывороточного железа у больных с β -талассемией было повышено 1,6 раза, $33,7 \pm 2,5$, сывороточный ферритин же $2254,6 \pm 186,3$ 31 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Гематологические и биохимические показатели крови больных с β -талассемией ($M \pm m / \min - \max$)

Обследованные	Hb, г/л	Количество эритроцитов $10^{12}/л$	Ht, %	СОЭ, Мкм	ССГЕ, пг	HbA ₂ , %	HbF, %
Здоровые лица n=20	$126,6 \pm 1,68$ 115-145 p<0,01	$4,40 \pm 0,49$ 4,0-5,0 p<0,001	$42,0 \pm 0,37$ 36-48 p<0,001	$85,0 \pm 0,57$ 76-96 p<0,05	$29,6 \pm 0,24$ 28-33 p<0,05	$2,07 \pm 0,24$ 1,3-3,4 p<0,01	$1,42 \pm 0,08$ 0,95-2,0 p<1,000
Больные с β -талассемией n=125	$37,0 \pm 0,37$ 30-45 p<0,05	$2,5 \pm 0,21$ 1,8-2,1 p<0,01	$16,8 \pm 0,33$ 28-33 p<0,001	$57,2 \pm 0,41$ 43-67 p<0,05	$14,8 \pm 0,27$ 12-17 p<0,05	$1,42 \pm 0,08$ 0,95-2,0 p<0,01	$60,5 \pm 2,1$ 14,8-97,2 p<0,407

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контролем

Таблица 2. Показатели обмена железа у больных с β -талассемией ($M \pm m/\min\text{-max}$)

Обследованные	Сывороточное железо, мкмоль/л	Ферритин, нг/л
Здоровые лица, n=20	21,1 $\pm$ 0,7 13,8-24,7	72,8 $\pm$ 1,3 61,8-81
Больные с β -талассемией	33,7 $\pm$ 2,5 2,4-215,3	2254,6 $\pm$ 186,3 7,78-289

В литературе встречаются различные взгляды, касающиеся генеза и развития гемосидероза у больных гемоглобинопатиями. Некоторые авторы считают чрезмерное накопление железа в организме следствием предшествующих гемотрансфузий. Исследователи наблюдали 3 больных рефракторной анемией, у которых сидероз различных органов развился после множественных переливаний крови. По поводу этого высказывания были мнения Левиной А.А. и соавторов. При исследовании образцов крови больных с β -талассемией показано, что при редких и нерегулярных трансфузиях увеличивается содержание насыщенного трансферрина (НТ) [9]. Pippard et al., (1987) сообщили о больном хронической гемолитической анемией с развитием гемохроматоза после перорального приема препаратов железа в течение 12 лет, с другой стороны доказано, что у больных анемией различного происхождения адсорбируют из желудочно-кишечного тракта больше железа, чем это требуется для синтеза гемоглобина [10]. Кроме того, при повышенном гемолизе образуется большое количество гемосидерина, который откладывается в различных органах. Однако, авторы полагают, что усиленный распад эритроцитов и освобождение

кровяного пигмента не является основной причиной отложения железа в органах и тканях, а могут рассматриваться лишь как факторы, усугубляющие явление гемосидероза.

В наших исследованиях мы попытались исследовать изменения уровня запасного железа (ферритина) в зависимости приема десферала у больных с β -талассемией (таблица 3).

Как видно из представленной таблицы, до приема десферала средний уровень ферритина у больных составил 3574,0 $\pm$ 441,4 ед. (М), причем в 75% случаях ферритин превалировал границу 2020,0 ед. (Q1), а в 25% случаев – 4265,0 ед. (Q3), принимая в некоторых случаях значения близкие к 10000 ед., доходя даже у одного больного до уровня 14140 нг/л. (max).

После первого приема десферала средний уровень ферритина в крови уменьшилась в среднем до 2734,3 $\pm$ 358,3 нг/л. (М). Эти изменения носили статистически незначимый характер ($p_U=0,079$), так как в половине случаев уровень ферритина оставался выше границы 2318,0 нг/л (Me), а в 25% случаях выше, чем 3260,0 ед. (Q3). Но при этом у всех 35 больных наблюдалось уменьшение показателя ферритина в крови ($p_W<0,001$).

Таблица 3. Изменения уровня ферритина в крови у больных β -талассемией в динамике после приема десферала

Период	N	M	$\pm m$	min	max	Me	Q1	Q3	P_{OU}	P_U	P_W
До	35	3574,0	441,4	997	14140	2980,0	2020,0	4265,0			
Прием 1	35	2734,3	358,3	385	10500	2318,0	1190,0	3260,0	0,079	0,079	<0,001
Прием 2	29	2452,3	373,7	239	9450	2000,0	1119,0	3076,0	0,014	0,294	<0,001
Прием 3	21	2512,5	411,5	564	8500	1876,0	1554,0	2897,0	0,030	0,852	<0,001
Прием 4	18	2157,2	342,1	461	6000	1673,0	1271,0	2893,0	0,009	0,447	<0,001
Прием 5	13	2067,8	366,8	936	5080	1570,0	1186,0	2300,0	0,015	0,660	0,001
Прием 6	10	1413,8	165,6	872	2200	1187,0	982,0	1891,0	<0,001	0,172	0,005
Прием 7	8	1136,5	195,8	327	2040	1018,5	790,5	1553,5	<0,001	0,214	0,012

Примечание: статистическая значимость различий:

1. P_{OU} – с ИСХОДНЫМИ показателями (по критерию U-Mann-Whitney)
2. P_U – с показателями предыдущего лечения (по критерию U-Mann-Whitney)
3. P_W – с показателями предыдущего лечения (по критерию W-Wilcoxon)

2-й раз десферал приняли 29 больных, т.к., у 6 больных уровень ферритина после первого приема опустились до референсных значений. После 2-го приема десферала средний уровень ферритина в крови составил $2452,3 \pm 373,7$ ед. (М), при этом в половине случаев уровень ферритина не преваляровал границу 2000,0 ед. (Ме) и в 25% случаях были меньше чем 1119,0 ед. (Q1), при этом у четверти больных оставались довольно высокие показатели – больше чем 3076,0 ед. (Q3), ни у одного больного уровень ферритина не преваляровал за 9450 ед. (max). По сравнению с исходным уровнем наблюдалась значимая разница ($p_{0U}=0,014$), что нельзя утверждать по сравнению с уровнем предыдущего сеанса принятия десферала ($p_U=0,294$). Более детальный статистический анализ выявил уменьшение у всех больных ферритина по сравнению с предыдущим сеансом лечения ($p_W < 0,001$).

В дальнейших сеансах лечения наблюдалась такая же картина: уровень ферритина в среднем уменьшилась от $2512,5 \pm 411,5$ нг/л до $1136,5 \pm 1958,8$ нг/л (рис. 1).

Во всех случаях наблюдалась статистически значимое различие с исходным уровнем ферритина ($p_{0U} = 0,009-0,001$), при этом ни в одном сеансе средний уровень ферритина статистически значимо не отличался от уровня предыдущего сеанса ($p_{0U} = 0,172-0,852$) (рис. 2).

Детальный анализ индивидуального изменения содержания ферритина в крови выявил, что после каждого сеанса у всех больных этот показатель имел тенденцию к уменьшению ($p_W = 0,001-0,012$), что подробно изложено в табл. 3.

Наблюдаемый однообразный циклический процесс, настроил нас построить математическую модель в виде регрессионного анализа. Используя метод наименьших квадратов нами были проверены линейные, полиномиальные, экспоненциальные, степенные и логарифмические регрессионные уравнения. Наиболее подходящей для описания наблюдаемого процесса оказалась полиномиальная регрессия 2-го порядка, где величина достоверности аппроксимации оказалась наименьшей ($R^2=0,925$).

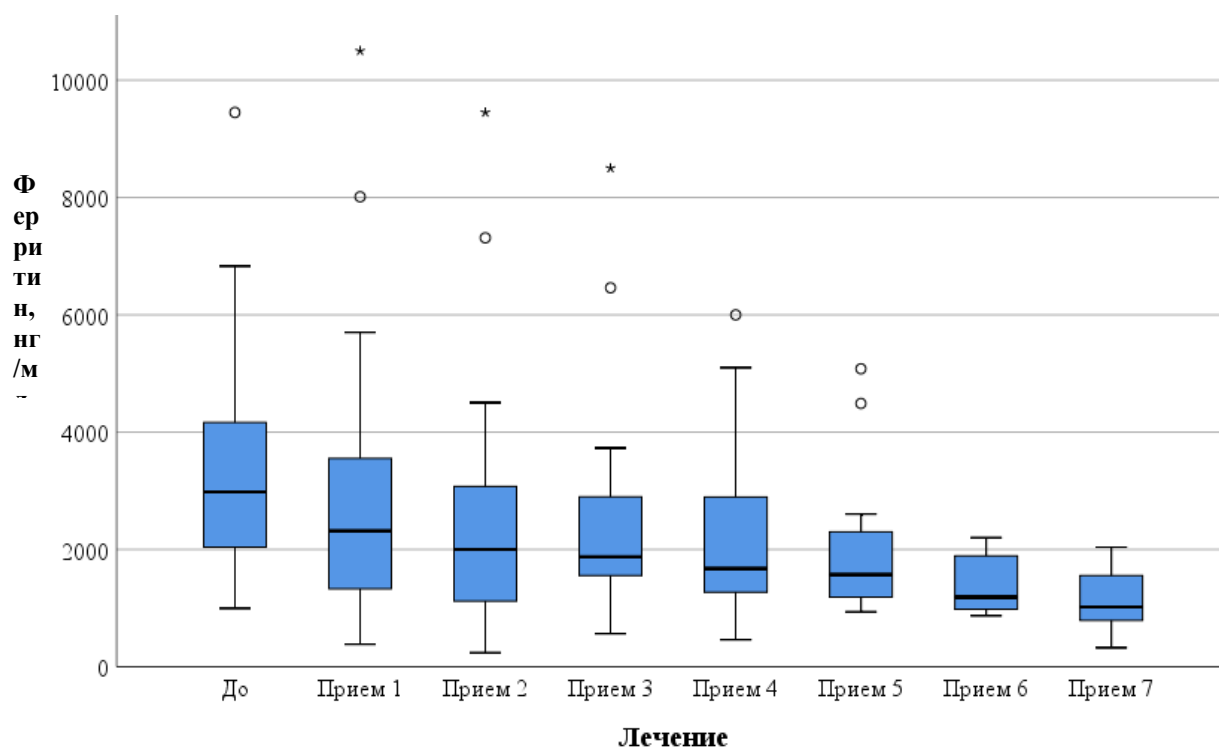


Рис. 1. Изменение уровня ферритина в крови у больных β -талассемией в динамике после приема десферала

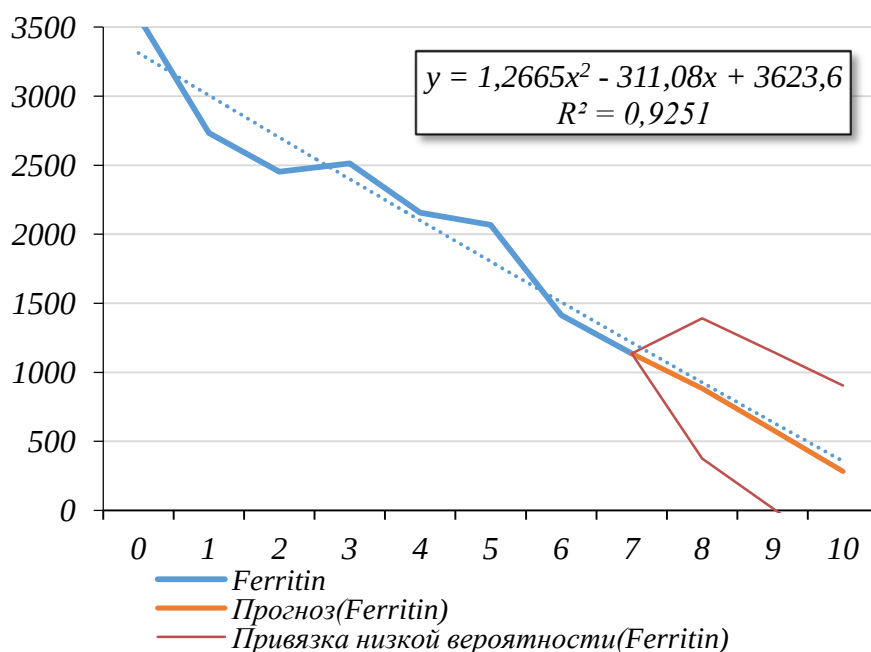


Рис. 2. Регрессионная модель изменения уровня ферритина в зависимости от количества принятия лечения десфералом

Полученное уравнение полиномиальной регрессионной модели 2-го порядка позволяет нам определить уровень ферритина в зависимости от количества принятия лечения десфералом:

$$y = 1,2665x^2 - 311,08x + 3223,6$$

где x – номер сеанса;

y – ожидаемый уровень ферритина в крови.

Как видно из математической модели, при первых сеансах лечения десфералом наблюдается резкое уменьшение уровня ферритина, в дальнейших сеансах лечения, хотя наблюдается уменьшение, но градиент кривой процесса приближается к

горизонтальной линии.

С помощью регрессионной модели мы можем прогнозировать процесс при дальнейших сеансах лечения с 95%-ным уровнем вероятности.

Таким образом, результаты проведенных лабораторных исследований свидетельствуют о целесообразности применения десферал-терапии в комплексе лечения большой β -талассемии как эффективно промежуточного звена в лечении. Определение же уровня ферритина после каждого приема десферала является основным показателем запасов железа у обследованных больных с большой β -талассемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aliki Liaska, Petros Petrou, Constantinos D. β -Thalassemia and ocular implications a systematic review // BMC Ophthalmology, 2016:16:102.
2. Zhu Y., Shen N., Wang X., Xiao Y., Lu J. Alpha and beta Thalassemia mutations Hubei area of China // BMC Med Genet., 2020: 21:6.
3. Amin S.S., Jalal S.D., Kosar M.A., Ali I.M., Luqman Kh.R., Tara J.O. Beta-thalassemia intermedia: A single thalassemia center experience from northeastern Iraq // BioMed Research International, 2020:6:30: 1-11.
4. Kritsada S., Washiraporn T., Goonnapa F., Supan F. Erythrocyte indices in a large cohort of β -thalassemia carrier: Implication for population screening in an area with high prevalence and heterogeneity of thalassemia // International Journal of Laboratory Hematology, Aug 2019: vol. 41, Issue 4, p. 513-518. Doi:10.1111/ijlh.1335.
5. Parmar J.H., Mendes P. A computational model to understand mouse iron physiology and disease // PLoS Comput Biol. 2019 Jan 4;15(1): doi: 10.1371/journal.pcbi.1006680.
6. Zarghamian P., Azarkeivan A., Arabkhazaeli A., Mardani A., Shahabi M. Hepsidin gene polymorphisms and iron overload in β -thalassaemia major patients refractory to iron chelating therapy. BMC Medical Genetics, 2020: 21: 75.

7. Овсянникова Г.С., Терещенко Г.В., Ибрагимова Д.И., Новикова Г.А. Комплексная оценка перегрузки железом у детей с трансфузионо-зависимыми врожденными анемиями // Педиатрия, 2016, № 4, с. 42-49 [Ovsyannikova G.S., Tereshchenko G.V., Ibragimova D.I., Novikova G.A. Comprehensive assessment of iron overload in children with transfusion-dependent congenital anemia // Pediatrics, 2016; N. 4, p. 42-49].
8. Hashmi G., Qidwai A., Fernandes K., Seul M. Enabling routine β -thalassemia Prevention and Patient Management by scalable, combined Thalassemia and Hemochromatosis Mutation Analysis // BMC Medical Genetics., 2020; 21: 108. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01017-x>
9. Левина А.А., Андреева А.П., Назарли А.И. Нарушение метаболизма железа при наследственных эритроцитопатиях. Гематология и трансфузиология, 1988, № 1, с. 11-14 [Levina A.A., Andreyeva A.P., Nazarli A.I. Narusheniye metabolizma jeleza pri nasledstvennykh eritropatiyakh // Gematologiya i transfuziologiya, 1988, № 1, s. 11-14 (In Russ)].
10. Pippard M.G. Iron overload and chelation therapy in thalassemia and sickle cell hemoglobinopathies. Act. Hem. Jap., 1987, V.9, № 3, p. 38-43.

Askerova T.A.¹, Hasanzade N.Ch.², Qafarov I.A.³

EVALUATION OF FERRITIN LEVELS DURING IRON OVERLOAD IN CHILDREN WITH TRANSFUSION-DEPENDENT β -THALASSEMIA

*Department of Biochemistry of Azerbaijan
Medical University, Baku*

Summary. The main goal of the work is to monitor the change in the amount of iron and ferritin in the blood serum in patients with desferal β -thalassemia receiving therapy. 125 patients with thalassemia were examined. 68 of them were boys and 53 girls. Control group was formed by 20 healthy people of the same age and sex. Different doses of desferal were used for the examined patients depending on the clinical course of the disease.

On our part, this group of patients was diagnosed with a concentration of ferritin after taking desferal. Studies have shown that a decrease in the concentration of ferritin depends on the dose of desferal.

Thus, it has been shown that the use of desferal-therapy in the treatment of patients with ARF β -thalassemia is expedient. Our determination of ferritin in the blood serum can play a great role in keeping the functional activity of the liver and spleen at a normal level, allowing the exact selection of desferal doses in this group of patients dynamically.

Автор для корреспонденции:

Аскерова Таира Алимшах кызы – доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

E-mail: tahira.askarova@mail.ru