

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.155.194.125-07:616.154:577.175.85

Ч. Д. Асадов, М. Б. Гасанова, З. Х. Алимйрзоева, Т. А. Мамедова

СЫВОРОТОЧНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН ПРИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ  $\beta$ -ТАЛАССЕМИИ

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. А. Эйвазова, Баку

Цель настоящего исследования — изучение уровня сывороточного эритропоэтина (сЭПО) у больных с промежуточной  $\beta$ -талассемией, определение возможных корреляционных связей с концентрацией гемоглобина и содержанием фетального гемоглобина (HbF) и другими параметрами. Обследованы 58 пациентов с промежуточной талассемией и в качестве контрольной группы 30 здоровых лиц. У всех больных определяли количество эритроцитов, содержание гемоглобина, показатель гематокрита, эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC), уровень HbF, гемоглобина  $A_2$  (HbA<sub>2</sub>). Также у всех пациентов проводили исследование уровня сЭПО и ферритина. Наличие или отсутствие взаимосвязи между изучаемыми показателями определяли путем вычисления коэффициента корреляции. Результаты исследования показали, что при промежуточной талассемии отмечается статистически достоверное снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, увеличение процентного содержания HbF и HbA<sub>2</sub>, уровня ферритина и сЭПО по сравнению с таковыми в норме. При анализе корреляционных отношений между изучаемыми показателями установлено, что при промежуточной талассемии во многих случаях выявляется нарушение взаимозависимостей изучаемых показателей, отмеченных в норме. Наличие четкой обратной взаимозависимости между уровнем сЭПО и содержанием гемоглобина необходимо учитывать при терапии этого заболевания препаратами рекомбинантного ЭПО.

Ключевые слова: сывороточный эритропоэтин, промежуточная  $\beta$ -талассемия

Asadov Ch.D., Gasanova M.B., Alimirzoeva Z.Kh., Mamedova T.A.

THE SERUM ERYTHROPOIETIN UNDER INTERMEDIATE  $\beta$ -THALASSEMIA

The study explored the level of serum erythropoietin in patients with intermediate  $\beta$ -thalassemia to determine possible correlations with hemoglobin level and fetal hemoglobin level and other parameters. The sampling consisted of 58 examined patients with intermediate  $\beta$ -thalassemia. The control group consisted of 30 healthy persons. All patients underwent the identification of erythrocytes count, hemoglobin level, hematocrit indicator, erythrocyte indices (MCV, MCH, MCHC), fetal hemoglobin level, hemoglobin  $A_2$  level. Also, to all patients the identification of serum erythropoietin and ferritin levels was applied. The presence/absence of relationship between these indicators was established using the correlation coefficient calculation. The study results demonstrated that under intermediate  $\beta$ -thalassemia are observed statistically valid decrease of level of hemoglobin and erythrocytes, increase of percentage of fetal hemoglobin, hemoglobin  $A_2$ , ferritin and serum erythropoietin as compared with standard values. The analysis of correlation relationships between indicators under study revealed that under the intermediate  $\beta$ -thalassemia in many cases the failure of interdependencies of indicators marked as normal are established. The presence of clear-cut inverse interrelationship between serum erythropoietin level and hemoglobin level has to be taken into account in the process of treatment of this disease with medications of recombinant erythropoietin.

Key words: serum erythropoietin, intermediate  $\beta$ -thalassemia

Известно, что в основе патофизиологии талассемии лежит дисбаланс синтеза глобиновых цепей. В случае промежуточной  $\beta$ -талассемии дисбаланс является большим по сравнению с наблюдаемым при легкой  $\beta$ -талассемии и меньшим, нежели при тяжелой  $\beta$ -талассемии. Большинство пациентов с промежуточной  $\beta$ -талассемией являются гомозиготными или сложными гетерозиготными в отношении  $\beta$ -талассемии, что означает поражение обоих  $\beta$ -глобиновых участков [6]. За клинические последствия промежуточной талассемии ответственны три основных фактора: неэффективный эритропоэз, хроническая анемия и перегрузка железом. Тяжесть клинических проявлений зависит в первую очередь от основных молекулярных дефектов.  $\alpha$ -Цепи являются высокостабильными и преципитируются в эритроцитах предшественниках в костном мозге, приводя к нарушению

в мембране и смерти клеток (т. е. к неэффективному эритропоэзу). Гипертрофия эритроидного костного мозга в медуллярных и экстремедуллярных участках, являющаяся последствием тяжелого неэффективного эритропоэза, провоцирует характерные деформации черепа и лица и, возможно, кортикальное истончение и патологические переломы длинных костей [4].

Промежуточная талассемия имеет широкий спектр клинических проявлений. Страдающие легкой формой заболевания пациенты полностью бессимптомны до взрослого возраста, когда проявляется легкая анемия, и уровень гемоглобина сохраняется в пределах 70—100 г/л. Эти больные нуждаются в геотрансфузиях 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 [9].

Известно, что высокое количество фетального гемоглобина (HbF) является дополнительным стимулом для эритропоэза из-за его высокого сродства к кислороду. Высокий уровень HbF при промежуточной талассемии приводит к благоприятным результатам, так как увеличение синтеза  $\gamma$ -цепей компенсирует замедление производства  $\beta$ -цепей, уменьшая неэффективный эритропоэз. Таким образом, повышение синтеза HbF может спо-

Для корреспонденции:

Асадов Чингиз Даидамович, руководитель отд. наследственной патологии эритрона

Адрес: Азербайджанская республика, Баку, AZ1007, ул. Мирали Гашлая, 87

Телефон: +994-12-440-35-61

E-mail: asadovchingiz@yahoo.com

Таблица 1

Лабораторные показатели при промежуточной  $\beta$ -талассемии

Показатель	Группа больных					Контрольная группа (n = 30)
	всего (n = 58)	мужчины (n = 30)	женщины (n = 28)	неспленэктомированные (n = 42)	спленэктомированные (n = 16)	
Гемоглобин, г/л	68,8 ± 13,2*	68,2 ± 12,4*	69,5 ± 14,2*	65,9 ± 13,9*, ***	71,3 ± 12,2*	129,5 ± 6,4
	41—98	12—49	41—98	41—98	56—96	118—145
Эритроциты, · 10 <sup>12</sup> /л	2,73 ± 0,54*	2,74 ± 0,54*	2,73 ± 0,55*	2,67 ± 0,59*, ***	2,89 ± 0,32*	4,72 ± 0,40
	1,46—3,60	1,55—3,60	1,46—3,38	1,46—3,60	2,28—3,30	4,12—5,45
MCV, фл	89,1 ± 2,9	88,7 ± 3,4	89,2 ± 3,7	88,1 ± 3,2	88,6 ± 5,1	91,2 ± 12,7
	85,3—99,1	85,1—88,4	85,4—89,9	84,9—96,1	85,5—95,6	86,3—99,0
МСН, пг	26,5 ± 0,5	26,4 ± 0,7	26,8 ± 0,8	25,2 ± 0,6	26,9 ± 0,9	28,4 ± 0,4
	23,1—26,3	23,3—26,0	23,4—26,4	23,1—26,5	24,1—26,3	26,3—32,1
МСНС, г/дл	28,8 ± 0,4	29,1 ± 0,7	28,6 ± 0,8	28,1 ± 0,6	28,4 ± 0,9	31,7 ± 0,4
	24,5—29,4	24,1—29,5	24,4—29,3	24,2—29,1	24,8—29,4	30,1—34,1
HbF, %	38,3 ± 24,1*	41,5 ± 24,3*	34,9 ± 22,8*	33,1 ± 22,8*, ***	51,8 ± 21,4*	0,8 ± 0,1
	4—74	4,6—72	4—74	4—67	15,8—74	0,1—2,0
HbA <sub>2</sub> , %	4,0 ± 1,9*	3,8 ± 1,7*	4,3 ± 1,6*	4,0 ± 1,4*	3,96 ± 2,5*	2,6 ± 0,3
	1,2—10,0	1,2—9,0	3,4—10,0	2,9—10,0	1,2—9,0	2,0—3,5
Ферритин, нг/мл	710,0 ± 802,1*	661,3 ± 388,7*	762,2 ± 816,2*	573,3 ± 380,9*, ***	1068,8 ± 1029,9*	129,7 ± 70,4
	122—3202	125—1500	122—3202	122—1822	125—3202	14—231
сЭПО, мМЕ/мл	194,5 ± 159,9*	224,0 ± 167,7*, **	162,9 ± 147,8*	191,1 ± 163,4*	203,5 ± 156,4*	12,3 ± 6,7
	7,7—520	7,7—510	26,6—520	26,6—520	7,7—400	5,0—30,3

Примечание. \* — разница по сравнению с показателями в контрольной группе статистически достоверна; \*\* — разница между показателями у мужчин и женщин статистически достоверна; \*\*\* — разница между показателями у сплен- и неспленэктомированных больных статистически достоверна.

способствовать облегчению анемии и, соответственно, улучшению клинического состояния больных промежуточной талассемией.

Известно, что одним из стимуляторов синтеза HbF является рекомбинантный эритропоэтин (ЭПО) [3, 7, 8]. Однако прежде чем приступить к применению ЭПО у пациентов с промежуточной талассемией, необходимо иметь достоверные данные об уровне эндогенного ЭПО при данном заболевании. В литературе имеется всего несколько исследований по данному вопросу, из которых можно сделать вывод о том, что при промежуточной талассемии значения сывороточного ЭПО (сЭПО) являются весьма различными и не всегда тесно связаны со степенью анемии [3, 5].

С учетом вышесказанного целью настоящего исследования — изучение уровня сЭПО у больных промежуточной талассемией, определение возможных корреляционных связей с содержанием гемоглобина и HbF и другими параметрами.

**Материалы и методы.** Обследованы 58 пациентов (30 мужчин и 28 женщин), страдающих промежуточной талассемией, в возрасте от 12 до 49 лет (средний возраст 27,2 ± 9,4 года). У 18 больных (10 мужчин и 8 женщин) ранее была проведена спленэктомия, 10 (6 мужчин и 4 женщины) изредка проводилось переливание крови.

У всех пациентов определяли количество эритроцитов, содержание гемоглобина, показатель гематокрита и эритроцитарные индексы — средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина (МСН) и среднюю концентрацию гемоглобина (МСНС) — на гематологическом анализаторе Sysmex XT2000i (Япония). Кроме того, у всех больных изучали уровень HbF методом щелочной денатурации [2], проводили электрофорез гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках с последующим количественным определением гемоглобиновых фракций. Также у всех пациентов исследовали содержание ЭПО иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite (DPC, США) и определяли концентрацию ферритина методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем.

В качестве контрольной группы обследовали 30 здоровых лиц (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст 33,8 ± 10,6 года) — первичных доноров Центрального банка крови при НИИ гематологии и трансфузиологии.

Статистическую обработку полученных цифровых данных провели с использованием методов вариационной статистики. Наличие или отсутствие взаимосвязи между изучаемыми показателями определяли путем вычисления коэффициента корреляции [1].

**Результаты и обсуждение.** Средние значения изученных лабораторных показателей приведены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, при промежуточной талассемии отмечается статистически достоверное снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, увеличение процентного содержания HbF, гемоглобина A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>), концентрации ферритина и сЭПО по сравнению с таковыми в норме. Отметим также уменьшение эритроцитарных индексов, однако выявленная разница оказалась статистически недостоверной.

При сравнении лабораторных показателей у мужчин и женщин с промежуточной талассемией выявили только статистически достоверное снижение уровня сЭПО у женщин. Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей спленэктомированных и неспленэктомированных больных показали достоверное повышение содержания гемоглобина, эритроцитов, HbF и ферритина у пациентов с удаленной селезенкой. Хотя уровень сЭПО был также выше у спленэктомированных больных, выявленная разница оказалась статистически недостоверной.

Благотворное влияние спленэктомии на показатели красной крови описаны давно. Как известно, после спленэктомии отмечается повышение содержания гемоглобина и эритроцитов, улучшаются показатели гематокрита. Даже при большой талассемии после удаления селезенки наблюдают значительное уменьшение потребления донорской крови [4].

Повышенную концентрацию ферритина у спленэктомированных пациентов можно объяснить тем, что в эту группу вошли старшие по возрасту больные.

Данные по исследованию взаимосвязи некоторых показателей при промежуточной  $\beta$ -талассемии и их сравнение с аналогичными показателями у здоровых лиц представлены в табл. 2.

При анализе данных, приведенных в табл. 2, во многих случаях определяли нарушение выявленных в норме взаимосвязей изучаемых показателей при промежуточной талассемии. Так, если в контрольной группе отмечается отрицательная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и возрастом, то у больных эта связь становится слабopоложительной. Если в норме корреляции между уровнями гемоглобина и HbF выявить не удается, то у пациентов, страдающих промежуточной талассемией, прослеживается четкая прямая взаимосвязь.

Следует отметить, что факт влияния уровня HbF на выраженность анемии при талассемии описан уже давно. Установ-

Таблица 2

**Коэффициенты корреляции (r) между показателями у больных промежуточной талассемией**

Показатель	Промежуточная талассемия	Контрольная группа
Hb — возраст	0,03	-0,25
Hb — ферритин	0,12	0,07
Hb — HbA <sub>2</sub>	0,13	-0,04
Hb — HbF	0,29	0,03
сЭПО — возраст	-0,33	0,47
сЭПО — Hb	-0,39	-0,19
сЭПО — HbF	0,44	0,07
сЭПО — HbA <sub>2</sub>	0,31	-0,05
сЭПО — ферритин	-0,31	0,06

лено, что чем больше уровень HbF, тем менее выражена анемия. Поэтому в настоящее время идут интенсивные исследования по медикаментозной стимуляции синтеза HbF [4].

При рассмотрении взаимосвязи содержания сывороточного ферритина и HbA<sub>2</sub> с данными об уровне гемоглобина установили отсутствие взаимозависимости в контрольной группе и наличие слабой прямой связи у больных промежуточной талассемией.

Что касается взаимоотношения фракций гемоглобина и сЭПО, у больных в отличие от нормы выявили прямую связь между указанными показателями.

Интересные данные получены при анализе коэффициентов корреляции между возрастом и сЭПО. Если этот показатель в контрольной группе свидетельствовал о тесной прямой связи между указанными показателями, то у пациентов с промежуточной талассемией эта связь приобретает обратный характер.

В норме взаимозависимости между уровнем сЭПО и ферритина выявить не удалось, в то время как у больных отмечалась обратная связь.

Результаты проведенного корреляционного анализа показали наличие отрицательной связи между содержанием сЭПО и гемоглобина как в контрольной группе, так и у пациентов с промежуточной талассемией. Наши данные об отрицательной корреляции согласуются с результатами исследования ученых из Италии R. Galanello и соавт. [5], которые также выявили наличие обратной связи между уровнем гемоглобина и сЭПО при промежуточной талассемии. Однако другая группа исследователей из той же Италии [3] отрицательную корреляцию между указанными показателями определить не смогла.

Нам показалось интересным сравнить показатели у больных промежуточной талассемией с уровнем HbF > 40% (n = 30) и < 40% (n = 20). Разделение пациентов по содержанию HbF было произвольным, но оно позволяет провести сравнение с данными других публикаций. Полученные данные представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, статистически достоверные различия в уровне гемоглобина, эритроцитов, фракции HbA<sub>2</sub>, эритроцитарных индексах у больных с уровнем HbF выше и ниже 40% отсутствовали. Что касается содержания ферритина, то этот показатель был статистически достоверно меньше у пациентов с уровнем HbF < 40% по сравнению с аналогичными показателями у больных с содержанием HbF > 40%. Эти данные не согласуются с результатами авторов [5], получивших прямо противоположные результаты.

Содержание сЭПО, наоборот, было достоверно выше у пациентов с высокой концентрацией HbF по сравнению с таковым у боль-

Таблица 3

**Сравнительные лабораторные показатели у больных промежуточной талассемией с уровнем HbF выше и ниже 40% ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатель	Уровень HbF > 40% (n = 30)	Уровень HbF < 40% (n = 20)
Гемоглобин, г/л	<u>69,0 ± 12,4</u> 41—96	<u>69,8 ± 11,5</u> 41—98
Эритроциты, · 10 <sup>12</sup> /л	<u>2,74 ± 0,50</u> 1,55—3,34	<u>2,82 ± 0,49</u> 1,46—3,60
MCV, фл	<u>88,2 ± 3,5</u> 85,3—98,4	<u>89,3 ± 4,2</u> 85,0—99,1
MCH, пг	<u>25,1 ± 0,6</u> 23,2—26,4	<u>24,1 ± 0,8</u> 23,0—26,3
MCHC, г/дл	<u>27,6 ± 0,9</u> 24,1—29,1	<u>28,8 ± 0,9</u> 24,5—29,4
HbF, %	<u>58,3 ± 10,8*</u> 40,4—74	<u>24,7 ± 21,8</u> 4—40
HbA <sub>2</sub> , %	<u>4,1 ± 2,3</u> 1,2—10,0	<u>3,8 ± 0,9</u> 1,2—4,5
Ферритин, нг/мл	<u>561,5 ± 440,3*</u> 122—1500	<u>949,3 ± 788,8</u> 131—3202
сЭПО, мМЕ/мл	<u>276,9 ± 161,6*</u> 7,7—520	<u>106,3 ± 102,3</u> 10,7—430

Примечание. \* — разница между показателями у данных групп больных статистически достоверна.

ных с низким уровнем этой гемоглибиновой фракции. Полученные результаты не согласуются с данными авторов [3], которые показали, что уровень сЭПО выше при содержании HbF > 40%.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об усилении выработки эндогенного ЭПО при промежуточной талассемии, а также наличии четкой обратной взаимозависимости между уровнем сЭПО и содержанием гемоглобина, что необходимо учитывать при терапии этого заболевания препаратами рекомбинантного ЭПО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М., 1999.
2. Betke K., Merbi H., Schicht J. // Nature. — 1959. — Vol. 184. — P. 1877—1880.
3. Camaschella C., Gonella S., Calabrese R. et al. // Haematologica. — 1996. — Vol. 81. — P. 397—403.
4. Capellini M., Cohen A., Eleftheriou A. et al. Guidelines for Clinical Management of Thalassaemia. — 2-nd ed. — Nicosia, 2008.
5. Galanello R., Barella S., Turco M. et al. // Blood. — 1994. — Vol. 83, N 2. — P. 561—565.
6. Perrine S., Castaneda S., Boosalis M. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1054. — P. 257—265.
7. Rachmilewitz E., Aker M. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 850. — P. 129—138.
8. Singer S., Sweeters N., Vichinsky E. et al. // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 268a.
9. Taher A., Ismaeel H., Cappellini M. // Blood Cells Mol. Dis. — 2006. — Vol. 37. — P. 12—20.

Поступила 27.12.10