

## СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ (ТАЛАССЕМИЕЙ)

Сулейманова Д.Н

Рахманова У.У

Бахтиярова Ф.И

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский  
центр гематологии. Ташкент  
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. Ургенч*

**Актуальность:** Талассемии-это гетерогенная группа заболеваний, при которой происходит нарушение синтеза одной или более глобиновых цепей, частично или полностью угнетается продуцирование нормального гемоглобина, развивается тяжелая степень анемии. Клинически важными типами и наиболее распространенными являются  $\alpha$  талассемия (Д56) и  $\beta$  талассемия (Д56,1). Талассемия, при которой нарушается синтез  $\beta$ -цепи глобина, называется  $\beta$ -талассемией. Этот вид талассемии встречается чаще других. При  $\delta$ -талассемии нарушается синтез  $\alpha$ -цепи. Описаны также случаи  $\gamma$ -,  $\delta$ - и  $\beta$   $\delta$ -талассемии, при которых нарушен синтез одноименных цепей глобина.

Талассемия встречается 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%. Более 70% новорожденных, пораженных серповидно-клеточными нарушениями, ежегодно появляются на свет в странах Африки, расположенных к югу от Сахары.

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.

Сегодня 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.

Целью исследования явилось изучение уровня ферритина и показателей цитокинового статуса больных  $\beta$ -талассемией, анализ эффективности хелаторной терапии.

Материалы и методы: Исследования проведены на базе РСНПМЦГ совместно с Республиканским институтом Иммунологии и геномики человека города Ташкента, где определяли уровень изученных цитокинов. Всего в исследованиях участвовало 200

больных талассемией, находящиеся на диспансерном учёте в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии. Гендерным распределением установлено, что в основной группе – 61 больной женского пола и 141 мужского пола.

Результаты и обсуждение: Поскольку талассемии относятся к гематологическим заболеваниям, специализированная помощь оказывается в учреждениях гематологического профиля.

Как известно, в Узбекистане 14 регионов, и ежегодно вновь регистрируется около 10-15 новых случаев талассемии. Отсутствие хелаторной терапии (препарат Деферазирокс (Эксиджад)) приводит к гемосидерозу внутренних органов (накопление излишков железа) и летальному исходу. Ежегодно умирают около 10-12 больных, не дожив до подросткового возраста. За последние годы смертность снижена благодаря хелаторной терапии. Наиболее высокая распространенность талассемии отмечена в Сурхандарьинской, Кашкадарьинской, Самаркандской, Бухарской областях.

На 2022 год на диспансерном учете в РСНПМЦГ- 238 больных, по сравнению с 2015 годом были зарегистрированы-154 больных с диагнозом  $\beta$ - талассемией. Такая ситуация свидетельствует о крайней необходимости пренатальной диагностики в нашей республике, наибольшего внимания требуют именно эти регионы, особенно в плане предупреждения родственных браков.

Известно, что родственные браки повышают риск развития талассемии, по нашим данным именно в этих регионах отмечена высокая распространенность родственных браков

Известно, что при талассемии применяется хелаторная терапия (ХТ), основной целью которой является поддержание безопасных концентраций железа в организме. Начиная с 2015 года в нашу республику поставляется препарат Эксиджад, больные талассемией обеспечиваются препаратом за счет государственных средств. Всем пациентам по месту жительства или в РСНПМЦГ осуществляется следующая медицинская помощь за счет бюджетных средств (т.е. бесплатно): обследование, базовая терапия (гемотрансфузии отмытой/размороженной эритроцитарной массы), сопроводительная терапия (витамины, гормоны, гепатопротекторы, симптоматическая терапия и пр.), бесплатная госпитализация.

Нами изучена эффективность хелаторной терапии у больных талассемией за 2015-2020 гг. Изучение ретроспективных и отчётных данных и сравнения возрастной сетки больных талассемией до и после внедрения ХТ показало, что за время после внедрения ХТ в республике почти в 2 раза возросла численность подростков и взрослых, которые ранее не доживали до этого возраста. Численность детей раннего возраста снизилось в 3 раза, численность детей дошкольного и школьного возраста достоверно возросла, что также указывает на снижение смертности в этом

возрасте. На сегодняшний день взрослых больных, старше 17 лет состоящих на учете -36 человек. Таким образом, внедрение ХТ позволило увеличить продолжительность жизни больных, снизить смертность. До хелаторной терапии в республике ежегодно умирали около 10-15 детей с талассемией, за годы внедрения ХТ умерли всего 9 детей, а в 2021 году-3 больных. Причиной смерти были различные инфекции, при этом общая численность больных талассемией за годы внедрения ХТ (2015-2022 гг.) выросла на 44, что также свидетельствует о снижении смертности среди них.

Постоянное проведение хелаторной терапии на начальном этапе диагностики талассемии позволяет поддерживать уровень железа в организме на безопасном уровне и тем самым предотвратить интоксикацию железом, предотвратить развитие гемосидероза и соответственно нарушение функций внутренних органов. При отсутствии хелаторной терапии обычно к 5-6 году жизни почти у всех пациентов с талассемией развивается тяжелый гемосидероз, продолжительность жизни в среднем составляет 6 -8 лет. Основным показателем развития гемосидероза является уровень ферритина крови.

Нами были изучены показатели ферритина, цитокинового профиля, в частности показатели интерлейкинов 2 и 6 у больных талассемией, получающих хелаторную терапию.

Полученные результаты представлены ниже.

Таблица №1

Показатели ферритина сыворотки крови у больных талассемией в динамике проведения хелаторной терапии

Показатели	До хелаторной терапии	Через 4 месяца после хелаторной терапии	Через 8 месяцев после хелаторной терапии	Через 12 месяцев после хелаторной терапии
ферритин	32870 нг/мл	21708,1 нг/мл	12905,9 нг/мл	7626,8 нг/мл

Как показано в таблице показатели ферритина до хелаторной терапии по сравнению с нормой повышены в сотни раз, через 4 месяца после хелаторной терапии показатели ферритина снизились в 1,5 раза, через 8 месяцев в 2,5 раза, через год в 4 раза ( $P < 0.05$ ). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности хелаторной терапии, а также позволяют прогнозировать динамику показателей ферритина у больных талассемией.

Данные о повышенной восприимчивости больных талассемией к инфекциям вызывают большой интерес к изучению различных аспектов иммунного статуса больных.

Результаты указывают, что показатели интерлейкина 2 (IL 2) составили в среднем  $123,6 \pm 114,1$  МЕ/мл, а показатели интерлейкина 6 (IL6) составили  $241,4 \pm 43,2$  пг/мл.

В норме показатели интерлейкина 2 составляет 158-623 МЕ/мл, интерлейкина 6 составляет 3,40-5,90 пг/мл. Таким образом, в наших исследованиях показание интерлейкина 2 увеличено по сравнению с нормой в 2-3 раза, интерлейкина 6 в сотни раз. Возможно, это связано с гемосидерозом, который подтверждается со значительным повышением показателей ферритина. Полученные результаты указывают на необходимость изучения взаимосвязи между гемосидерозом и показателями интерлейкинов 2 и 6.

При изучении интерлейкинов у больных талассемией нами установлено увеличение в сыворотке крови концентрации IL-2 и 6, что указывает на сдвиг в продукции интерлейкинов в сторону провоспалительных.

Заключение: Выявлена взаимосвязь между показателями ферритина и общей заболеваемостью, что позволяет прогнозировать их показатели в ходе проведения хелаторной терапии. При изучении интерлейкинов 2 и 6 в сыворотке крови у больных выявлено достоверное повышение их показателей, что свидетельствует о иммунодефицитном состоянии.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Асадов Ч.Д., Рагимов А.А. Иммунологические нарушения при  $\beta$ -талассемии (обзор литературы). Вестник службы крови России, 2011, №1, стр 37-42.
2. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. 2013.-400с.
3. Красильникова М.В., Лохматова М.Е., Сметанина Н.С. Гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатре. 2009;1:43-6.
4. Постановление президента Республики Узбекистан от 7.09.2019 года №ПП4440 «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями»
5. Руководство по клиническому лечению талассемии 2 издание. МФТ, 2007г, 203стр.
6. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Перегрузка железом и хелаторная терапия Москва 2015.
7. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии/ пер.сангл.под общ. Ред.А.И. Воробьева.-М.: Практическая медицина, 2011.-352с.:ил
8. Сулейманова Д.Н., Маматкулова Д.Ф., Нарметова М.У., Давлатова Г.Н.

Риск перегрузки железом и хелаторная терапия у больных талассемией. Методическое пособие, Ташкент, 2018, 52 с..

9. Kushner JP, Porter J P, Olivieri NF. Secondary iron overload. Hematology Am SocHematolEduc Program. 2010:47-61.

10. Abetz L, Baladi J-F, Jones P, Rofail D. The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:73.

11. Сулейманова Д. Н., Рахманова У. У., Давлатова Г. Н. ВЛИЯНИЕ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА ПРИ ТАЛАССЕМИИ //Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – №. 1. – С. 159-160.

12. Сулейманова Д. Н., Рахманова У. У., Сатликов Р. К. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С  $\beta$ -ТАЛАССЕМИЕЙ //Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – №. 1. – С. 160-161.

13. Ganiev U. G., Rakhmanova U. U. IMMUNE STATUS IN HEMOGLOBINOPATHY //INNOVATION IN THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 3. – №. 33. – С. 216-219.

14. Рахманова У. У. Хелатор терапия қабул қилаётган  $\beta$ -талассемия беморларда клиник-иммунологик жихатларини ўрганиш. – 2021.

15. Рахманова У. У. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТАЛАССЕМИЕЙ //ББК 72 Н126. – 2020. – С. 795.

16. Рахманова У. У. БЕТА-ТАЛАССЕМИЯ И ЛАКТОФЕРРИН //ББК 72 В108. – 2020. – С. 148.

17. Рахманова У. У. Изучение выявляемости больных талассемией в некоторых регионах Узбекистана //Инновационное развитие и потенциал современной науки. – 2020. – С. 287-291.

18. Шамсутдинова М. И., Рахманова У. У., Абидов Ф. О. У. Аспекты клиничко-лабораторных данных заболеваний печени при гемолитической анемии //Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 23 (35). – С. 130-132.

19. Rakhmanova U. U. et al. Diagnostic and predictive significance of immunological disorders in  $\beta$ -Thalassemia. – 2021.

20. Рахманова У. У. Медико-генетическая консультация больных талассемией в Узбекистане. – 2020.

21. Рахманова У. У. и др. Роль и значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. – 2020.

22. Маткаримова Д. С., Рахманова У. У., Халматова Н. М. Изучение особенностей основных патогенетических механизмов идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у допризывников //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №. 2. – С. 124-127.

23. Sulaymanova D. N., Rakhmanova U. U., Otaboyev O. B. STUDY OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA //Finland International Scientific Journal of Education, Social Science & Humanities. – 2023. – Т. 11. – №. 6. – С. 1006-1009.

24. Rakhmanova U. U., Sharipov Y. R. ANEMIA OF CHRONIC DISEASE IN THE ELDERLY (LITERATURE REVIEW) //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 20. – С. 198-202.

25. Рахманова У. У. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ТАЛАССЕМИИ //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 19. – С. 162-166.

26. Рахманова У. У., Сулейманова Д. Н., Юсупова И. А. Взаимосвязь ферритина, интерлейкина-2 и интерлейкина-6 с показателями общей заболеваемости у больных  $\beta$ -талассемией //Медицинские новости. – 2020. – №. 7 (310). – С. 86-88.

27. Рахманова У. У. Оценка клинико-иммунологических показателей у пациентов с талассемией //Наука, образование, инновации: апробация результатов исследований. – 2020. – С. 795-803.

28. Рахманова У. У. и др. Изучение показателей ферритина, интерлейкина-2 и интерлейкина-6 в сыворотке крови больных талассемией //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 1-2 (79). – С. 48-51.

29. Рахманова У. У. Бета-талассемия и лактоферрин //Сборник научных трудов.«Вопросы современной науки: новые достижения» Болгария. – 2020. – С. 148-151.

30. Рахманова У. У. и др. Роль и значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. – 2020.

31. Болтаева Ф. Г., Рахманова У. У., Бабаджанова Ш. А. Изучение клинического течения и гемостазиологических нарушений у больных коронавирусом в период первой волны COVID-19 в Хорезмской области. – 2022.

32. Рахманова У. У. Хелатор терапия қабул қилаётган  $\beta$ -талассемия беморларда клиник-иммунологик жихатларини ўрганиш. – 2021.

33. Расулов Х. Р., Рахманова У. У. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ТАЛАССЕМИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН //ББК 72 С56. – 2021. – С. 159.

34. Rakhmanova U. U.  $\beta$ -THALASSEMIA: RELATIONSHIP OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AND SERUM FERRITIN //ББК 72 В109. – 2020. – С. 167.

35. Рахманова У. У. и др. ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ //Современные медицинские исследования. – 2018. – С. 26-28.

36. Рахманова У. У. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ STUDY OF THE FEATURES OF GENETIC POLYMORPHISMS IN THROMBOCYTOPENIA //Журнал выпускается ежемесячно. Научный журнал публикует статьи по медицинской тематике. Подробнее на [www.avicenna-idp.ru](http://www.avicenna-idp.ru) За точность приведенных сведений и содержание данных, не подлежащих открытой публикации, несут ответственность авторы. Редкол. – 2017. – С. 37.

37. Рахманова У. У. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ГЕМОПРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ //Авиценна. – 2017. – №. 6. – С. 26-39.

38. Рахманова У. У. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ В УСЛОВИЯХ ПРИАРАЛЬЯ //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №. 2. – С. 119-121.

39. Маткаримова Д. С. и др. Особенности системы гемостаза и оксида азота у допризывников с дизагрегационной тромбоцитопатией и тромбоцитопенической пурпурой //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13. – №. 2 (42). – С. 132-134.