

Изменение в костях при промежуточной β -талассемии

Ш.С.Кафарова¹

¹ НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова

Согласно данным ВОЗ ежегодно около 350.000 человек в мире умирают от острых отравлений химической этиологии [1]. Уровень летальности от острых интоксикаций в мире сильно варьирует - от 1-2% в развитых странах до 15-30% в некоторых развивающихся государствах. При этом структура фатальных отравлений может сильно меняться от государства к государству, а и даже в пределах различных регионов одной страны [1].

Некоторыми исследователями отмечено, что несмотря на снижение частоты летальных отравлений у детей, у взрослых отмечается обратная тенденция, в том числе и в развитых странах. [1;1]. Так, в США за семилетний период 1999-2006 годов уровень летальности от непреднамеренных интоксикаций возрос на 108,5%. [1]

Целью данной работы было изучение структуры и факторов риска фатальных отравлений в Азербайджане гг. и поиска возможных путей их профилактики.

Ключевые слова: промежуточная β -талассемия; изменения в костях; остеопороз

Промежуточная β -талассемия представляет собой клиническое состояние средней тяжести между малой талассемией и большой талассемией. Эти пациенты не нуждаются в регулярных переливаниях крови в течение всей жизни, хотя им могут понадобиться трансфузии крови в определенных клинических условиях и обычно в течение определенного периода времени (операция, беременность, инфекция). Промежуточная талассемия имеет широкий клинический спектр, от формы с умеренной анемией (уровень гемоглобина 70-100 г / л) до состояния с более тяжелой анемией, проявляющейся в первые 2-6 лет жизни. Поскольку этим пациентам обычно не требуется рутинное переливание, как упоминалось выше, промежуточная талассемия классифицируется как трансфузионно-независимая талассемия [1-3]. Этим пациентам, как и больным с большой талассемией, требуется тщательное внимание клинициста для улучшения качества жизни [4-7].

При промежуточной β -талассемии возникают различные осложнения, в том числе, аномалии в костной системе. К развитию аномалий

костей приводят три важных фактора: неэффективный эритропоэз, хроническая анемия и перегрузка железом. Тяжесть заболевания в первую очередь зависит от молекулярных дефектов; Внутри предшественников эритроидных клеток осаждаются очень нестабильные α -цепи, что приводит к разрушению клеточной мембраны и лизису клетки (неэффективный эритропоэз). Медуллярная и экстрамедуллярная гипертрофия костного мозга, являющаяся результатом тяжелого неэффективного эритропоэза, приводит к характерной деформации костей черепа и лица, а также к истончению коры и патологическим переломам длинных костей.

Костные аномалии при промежуточной β -талассемии очень распространены, начиная от снижения минеральной плотности кости и последующего остеопороза до компрессии спинного мозга и увеличения частоты переломов. Костные аномалии, подобные тем, которые наблюдаются при большой β -талассемии, являются более серьезными из-за усиленного неэффективного эритропоэза.

Основные причины аномалий кости связаны с несколькими факторами, включая генетические факторы, неэффективный эритропоэз, расширение костного мозга и перегрузку железом [8-11]. Снижение BMD, дефицит 25-ОН витамина D и жалобы на боль в костях и суставах являются основными, а частота переломов у пациентов с промежуточной β -талассемией составила 12% [12,13]. Кальций, витамин D и бисфосфонаты являются наиболее распространенными терапевтическими средствами для улучшения минеральной плотности костей [14]. У большинства пациентов с промежуточной β -талассемией уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) снижается, что является ключевым фактором в цикле ремоделирования кости, стимуляции остеокластов и дифференцировке остеобластов [15]. У этих пациентов также наблюдается повышенный уровень фактора дифференцировки остеокластов (RANKL), приводящий к уменьшению толщины кости, деформации кости, остеопении и переломам [16-18]. Было продемонстрировано, что повышенные уровни сшитого в моче N-телопептида сшитого коллагена типа I (NTx), а также сывороточные уровни Dickkopf-1 и склеростина коррелируют с минеральной плотностью костей, являясь хорошими маркерами резорбции кости у пациентов с талассемией [15, 19,20]. Также было показано, что у этих пациентов генетические факторы участвуют в формировании остеопении и остеопороза. Сообщается, что полиморфизм в месте узнавания транскрипционного фактора Sp1, а также полиморфизмы рецептора витамина D (VDR) связаны с наличием остеопороза [21,22].

Сообщалось, что у пациентов с промежуточной β -талассемией распространенность остеопороза очень высока (81,6%) и сравнительно ниже частота остеопении (8%) [23]. Остеопороз связан с уменьшением минеральной плотности

костей и нарушением костной структуры, что приводит к увеличению риска переломов [24,25]. Повышенная резорбция кости и снижение формирования кости у пациентов с промежуточной β -талассемией были связаны с женским полом, перегрузкой железом, низким уровнем фетального гемоглобина и спленэктомией [23,26-29]. Поскольку эти пациенты демонстрируют более высокий уровень остеопороза по сравнению с большой β -талассемией (22,6%), метаболизм костной ткани и аномалии при промежуточной β -талассемии требуют еще более тщательного изучения. У более 2/3 пациентов наблюдалось снижение минеральной плотности костей в позвоночнике, шейке бедра, дистальном радиусе и поясничной области [13,30]. Сообщалось, что у пациентов с промежуточной β -талассемией, получающих терапию хелатированием и гидроксимочевинной, частота остеопороза ниже [5]. Физическая активность и ежедневные физические упражнения также способны предотвратить костные осложнения, поддерживая прочность костей. Однако, несмотря на все профилактические меры, прогрессирующее заболевание костей и уменьшение минеральной плотности костей у пациентов с промежуточной β -талассемией неизбежны с течением времени [23,31-33].

Лечение пациентов с промежуточной β -талассемией должно включать специальный фармакологический агент, дополняющий общие меры, чтобы снизить риск переломов и предотвратить инвалидность. Общие терапевтические меры, включая борьбу с анемией, адекватную хелатную терапию, правильное питание и регулярные физические упражнения, обычно сопровождаются добавлением витамина D и кальция. При тщательном мониторинге функции почек эти добавки могут улучшить минеральную плотность костей, хотя эффективность и точный режим лечения еще не определены

[14,33,34].

Бисфосфонаты, один из фармакологических агентов, доступных в настоящее время для лечения остеопороза, показали повышение минеральной плотности костей, снижение костного обмена и уменьшение болей в костях у пациентов с остеопорозом, ассоциированных с талассемией. Эти мощные ингибиторы остеокластов могут обеспечить безопасное и эффективное улучшение минеральной плотности костей, уменьшение осложнений и боли в костях как при большой, так и при промежуточной β -талассемии [33,35-40]. Возможный некроз челюсти, связанный с терапией бисфосфонатом, можно предотвратить с помощью тщательного стоматологического наблюдения. Золедроник, памидронат и неридронат представляют собой бисфосфонаты с убедительными доказательствами остеопороза, связанного с талассемией [35-40]. Несмотря на достигнутые благоприятные результаты, долгосрочная эффективность и результат применения бисфосфонатов все еще нуждаются в улучшении. Лечение паратиреоидными гормонами, деносумаб, терипаратид и сотатерцепт являются альтернативными вариантами лечения остеопороза, связанного с талассемией, которые требуют дополнительных исследований и оценки [41]. Переломы менее часты при промежуточной β -талассемии по сравнению с большой β -талассемией, при этом распространенность поражения пястных костей нарушена [42]. Приблизительно у 12,2% пациентов с промежуточной β -талассемией переломы увеличиваются с возрастом. Снижение минеральной плотности костей, снижение массы поясничной кости, заместительная терапия половыми гормонами и гипогонадизм являются основными факторами риска развития переломов при промежуточной β -талассемии. [12].

Ограниченный опыт работы с

фармакологическими агентами, отличными от бисфосфонатов и сложностью промежуточной β -талассемии, ставит диагностические и терапевтические проблемы и препятствует всестороннему и междисциплинарному подходу.

Финансовый источник: При написании статьи не использовались финансовые ресурсы.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weatherall DJ (2012) The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Reviews* 26(Suppl 1): S3- S6.
2. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA (2013) Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 98(6): 833-844.
3. Vichinsky E (2016) Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Current Medical Research Opinion* 32(1): 191-204.
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD (2009) Thalassaemia Intermedia: an Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 1(1): e2009004.
5. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. (2010) Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the optimal care study. *Blood* 115(10): 1886-1892.
6. Haddad A, Tyan P, Radwan A, Mallat N, Taher A (2014) β -Thalassemia Intermedia: A Bird's-Eye View. *Turk J Hematol* 31(1): 5-16.
7. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A, et al. (2014) Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol* 31(7): 583-596.
8. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, et al. (2000) Osteoporosis in β -thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol* 111(2): 461-466.
9. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, et al. (2010) Age related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 150(4): 486-489.
10. Haidar R, Musallam KM, Taher AT (2011) Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. *Bone* 48(3): 425- 432.
11. Sien Y, Yusoff A, Shahar S, Rajikan R (2014) Bone Health Status among Thalassemia Children. *International Journal of Public Health Research* 4(1): 399-404.

12. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Vichinsky E, Olivieri N, et al. (2006) Prevalence of fractures among the Thalassemia syndromes in North America. *Bone* 38(4): 571-575.
13. Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, Alinejad S, Soweid M, et al. (2007) Bone mineral density in beta-thalassemia major and intermedia. *Indian Pediatr* 44(1): 29-32.
14. Borgna-Pignatti C (2007) Modern treatment of thalassemia intermedia. *Br J Haematol* 138(3): 291-304.
15. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW (2000) Bone mineral metabolism in adults with β -thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol* 111(3): 902-907.
16. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, et al. (2004) Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res* 19(5): 722-727.
17. Morabito N, Russo GT, Gaudio A, Lasco A, Catalano A, et al. (2007) The "lively" cytokines network in β -thalassemia major-related osteoporosis. *Bone* 40(6): 1588-1594.
18. Voskaridou E, Terpos E (2004) New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 127(2): 127-139.
19. Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, Varvagiannis K, Boutsikas G, et al. (2009) Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. *Haematologica* 94(8): 725-728.
20. Voskaridou E, Christoulas D, Papatheodorou A, Cornelia Bratengeier, Eleni Plata, et al. (2010) High circulating levels of sclerostin correlate with bone mineral density in patients with thalassemia and osteoporosis: the role of the Wnt signaling in the pathogenesis of bone loss in thalassemia. *Blood* 116: 1010.
21. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, et al. (1998) Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatric Endocrinol Metabol* 11(suppl 3): 795- 801.
22. Ferrara M, Matarese S, Francese M, Borrelli B, Coppola A, et al. (2002) Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous β -thalassaemia. *Br J Haematol* 117(2): 436-440.
23. Hashemieh M, Azarkeivan A, Radfar M, Saneifard H, Hosseini-Zijoud SM, et al. (2014) Prevalence of osteoporosis among thalassemia patients from Zafar adult thalassemia clinic, Iran. *Iranian Journal of Blood & Cancer* 6(3): 143-148.
24. Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 4(6): 368-381.
25. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sriphrapadang A, et al. (2003) Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with β -thalassaemia disease. *Clin Endocrinol* 58(3): 273-279.
26. Voskaridou E, Kyrtonis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, et al. (2001) Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 112(1): 36-41.
27. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. (2010c) Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thrombos Haemostas* 8: 2152-2158.
28. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, et al. (2011) Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Haematologica* 96(11): 1605-1612.
29. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. (2012) Serum ferritin levels and morbidity in beta-thalassemia intermedia: a 10-year Cohort study. *Hematologica* 99(11): e218-221.
30. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT (2013b) Iron overload in β -thalassemia intermedia: an emerging concern. *Current Opinion in Hematology* 20(3): 187-192.
31. Carmina E, di Fede G, Napoli N, Renda G, Vitale G, et al. (2004) Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcif Tissue Int* 74(1): 68-71.
32. Ladis V, Raptou P, Rigatou E, Chouliaras G, Galanos A, et al. (2008) Study of bone density by pQCT analysis in healthy adults and patients with β -thalassemia major and intermedia. *Pediatr Endocrinol Rev* 6(1): 127-131.
33. Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA (2015) Endocrine and bone complications in β -thalassemia intermedia: current understanding and treatment. *Biomed Res Int* 2015: 813098.
34. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD (2008) Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev* 22(5): 283-292.
35. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A (2016) Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1368(1): 73-81.
36. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP (2001) Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 16(1): 104-112.
37. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Petronella H L M Geelhoed- Duijvestijn, Neveen A T Hamdy, et al. (2002) Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 17(6): 1057-1064.
38. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J,

- Rahemtulla A, et al. (2003) Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 123 (4): 730-737.
39. Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, et al. (2006) Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with β -thalassaemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 91(9): 1193-1202.
40. Forni GL, Perrotta S, Giusti A, Quarta G, Pitrolo L, et al. (2012) Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in β -thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *Br J Haematol* 158(2): 274-282.
41. Raje N, Vallet S (2010) Sotatercept, a soluble activin receptor type 2A IgG-Fc fusion protein for the treatment of anemia and bone loss. *Cur Opin Mol Ther* 12(5): 586-597.
42. Erlandson ME, Brilliant R, Smith CH (1964) Comparison of sixty-six patients with thalassaemia major and thirteen patients with thalassaemia intermedia: including evaluations of growth, development, maturation and prognosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 119: 727- 735.