

Проблемы перегрузки железом

Поражение органов-мишеней: Эндокринная система

Поджелудочная железа

Сахарный диабет.

Инсулинорезистентность

У 5-10% пациентов с талассемией развивается сахарный диабет!*

У 100% пациентов с анемией - нарушение теста толерантности к глюкозе**

Гипофиз

Нарушение роста

Снижение синтеза гонадотропина

Половые железы

Снижение синтеза половых гормонов

Задержка полового развития,

Нарушение фертильности

Гипогонадизм – у 50% пациентов с талассемией***

Гипопаратиреоидизм

Изменения костно-мышечной системы

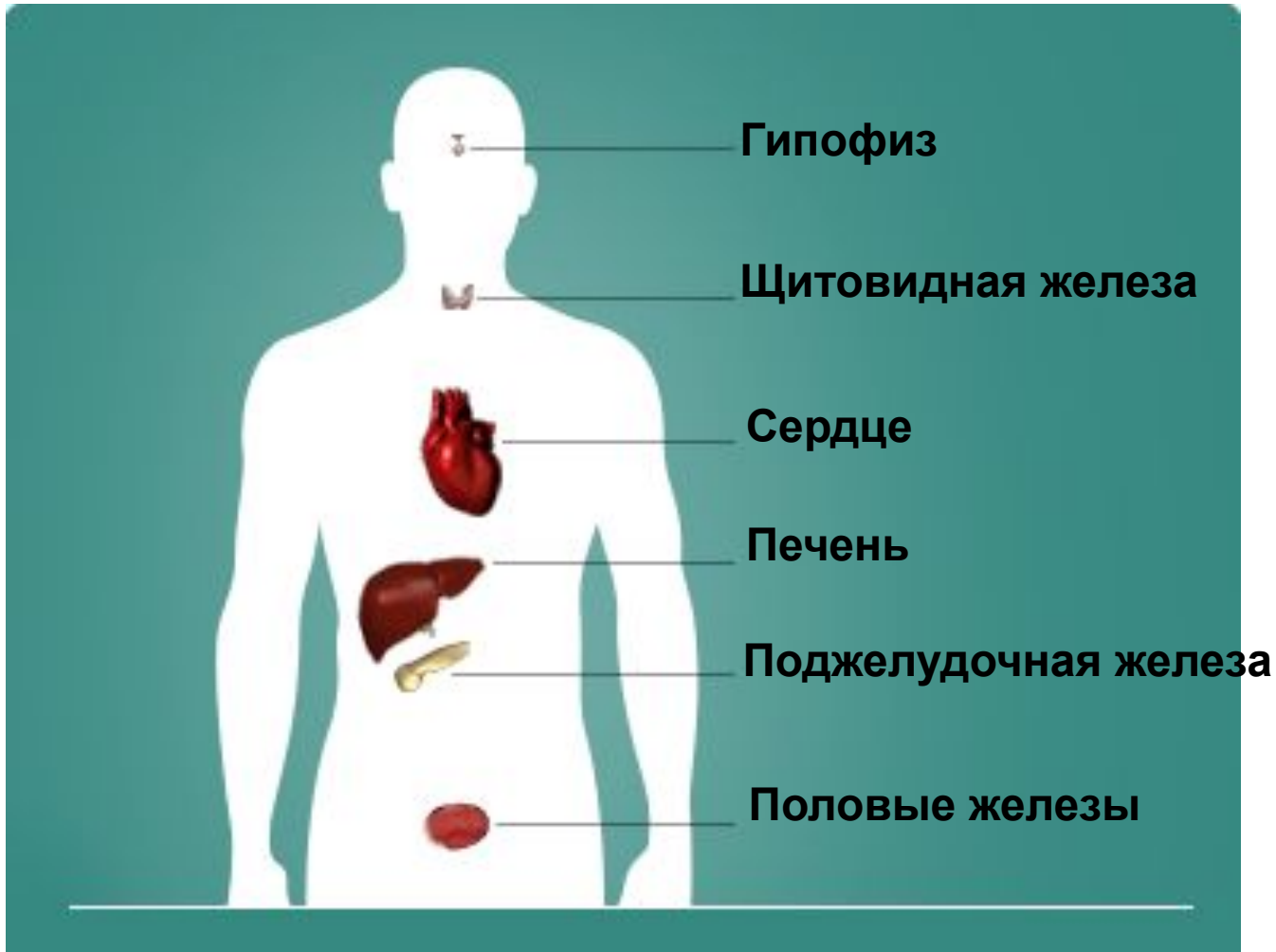
Гипокальциемия

* Khalifa AS, et.al. Pediatr Diabetes. 2004; 5:126-32

** Schafer AI et al. N Eng J Med, 1981; 304: 319-24

*** Clin Endocrinology (Oxf) 1995; 42: 581-6

Органы-мишени для избыточного железа



Посттрансфузионная перегрузка железом



- **Одна единица эритроцитной массы содержит 200-250 мг железа**
(Суточное потребление с пищей 1-2 мг!)

- **Железо накапливается при повторных трансфузиях**

При хронических трансфузиях избыток железа составляет:

У взрослых ~1-1,5 г/месяц

У детей ~ 0,5-1 г/месяц

Признаки перегрузки железом

Причины смерти при талассемии

- Итальянский регистр, n=1087

Причины смерти	Возраст (годы)					Всего
	0-4	5-9	10-14	15-19	>20	
Заболевания сердца	0	6	39	35	16	96
Инфекции	2	6	9	3	0	20
Заболевания печени	0	0	2	7	1	10
Новообразования	2	2	1	1	2	8
Эндокринные нарушения	0	0	2	1	1	4
Несчастные случаи	0	0	2	2	0	4
Тромбоэмболия	0	0	2	1	1	4
Анемия	2	0	0	0	0	2
Другие	0	1	1	0	1	3
Неизвестна	0	1	3	3	1	8
Всего	6	16	61	49	23	155

Основные методы оценки содержания железа в организме

	Преимущества метода	Недостатки метода
Ферритин сыворотки, НТЖ, ОЖСС	<p>Простой</p> <p>Неинвазивный</p> <p>Недорогой</p>	<p>Непрямое определение содержания железа</p> <p>Зависимость результатов от наличия воспаления, нарушения функций печени, метаболических нарушений</p>
Биопсия печени	<p>Наличие стандартов</p> <p>Прямое определение содержания железа в печени</p> <p>Количественный, специфический и чувствительный метод</p>	<p>Необходимая болезненная процедура</p> <p>Возможны серьезные осложнения</p> <p>Риск ошибки, особенно у пациентов с циррозом</p> <p>Необходимость в квалифицированном специалисте и стандартизированной лаборатории</p>
MPT	<p>Гистологическое</p> <p>Неинвазивный исследование</p> <p>Визуально информативный</p> <p>Высокочувствительный и специфичный метод</p>	<p>Непрямое определение содержания железа</p> <p>Стоимость, необходимость оборудования, специалистов</p> <p>Нет стандартизации</p> <p>Результат представляется не в виде содержания железа, а в виде значения показателя T2*</p>
SQUID (Superconducting Quantum Interference Device)	<p>Возможно выявление даже небольшого количества железа</p> <p>Неинвазивный, высокочувствительный</p>	<p>Недооценка содержания железа в печени (в сравнении с биопсийными данными)</p> <p>Очень дорогостоящее оборудование, в мире существует лишь несколько аппаратов.</p>

Хелаторная терапия (Н.С.Сметанина, 2012г.)

- Диагностика: уровень ферритина и МРТ органов
- Насыщение трансферина железом должно быть оптимально – не более 30%
при 100% насыщении оно появляется везде, во всех внутренних органах.
- Терапия: десферал и деферозин (эксиджад)
- Международный стандарт: начальная доза эксиджада 20 мг/кг или, если нужен быстрый эффект, 30 мг/кг с последующим переходом на 10 мг/кг. Коррекция дозы при необходимости длительного приёма каждые 6 месяцев с шагом в 10 мг/кг.
- Побочные эффекты: сыпь, диарея, боли в животе – отмены препарата не требуют.
- Контроль креатинина сыворотки ежемесячно (Г.А.Дудина с соавт., 2012)

Показания к хелаторной терапии

Посттрансфузионная перегрузка железом:

- **Врожденные гемоглобинопатии – талассемии, серповидно-клеточные анемии;**
- **МДС– рефрактерные анемии, рефрактерные анемии с избытком бластов, рефрактерные анемии с кольцевыми сидеробластами;**
- **Врожденные гипопластические анемии (анемия Даймонда-Блэкфана, анемия Фанкони);**
- **Приобретенные апластические анемии.**
- **Пациенты после ТГСК.**

Когда начинать хелаторную терапию?

-после трансфузий 100 мл/кг эритроцитной массы (~10-20 трансфузий)

- при уровне ферритина сыворотки > 1000 мкг/л

Ранее доступная хелаторная терапия

В России до 2007 года был зарегистрирован только один хелатор

Дефероксамин (Десферал, Новартис)

Доказанная клиническая эффективность

Препятствует поражению печени, развитию сахарного диабета и других эндокринных нарушений

Предотвращает развитие сердечной недостаточности

Улучшает качество жизни

40 лет клинического применения

Хорошая переносимость

Эксиджад (деферазирокс)

- Биодоступность при пероральном приеме **73,5%**
- **Высокая аффинность связывания с железом**
- **Эффективность Exjade сопоставима с эффективностью десферала**
- **Обеспечивает хелаторный эффект в течение 24 часов после приема**
- **Поддерживает баланс железа в организме**
- **Обладает хорошей переносимостью**
- **Рекомендован детям от 2 лет**
- **Хорошая приверженность пациентов лечению**

Повышение уровня креатинина

- **Легкое, непрогрессирующее повышение уровня креатинина сыворотки (в большинстве случаев в пределах возрастной нормы)**
- **Наблюдается у 36% пациентов.**
- **Регрессирует при перерыве терапии.**

Терапия и мониторинг

- **Стартовая доза 20-30 мг/кг/сутки ежедневно.**
- **Контроль уровня ферритина каждые 3 месяца.**
 - Другие методы обследования (МРТ, биопсия печени) не являются обязательными.
- **Возможна коррекция дозы эсиджажа (10-30 мг/кг в зависимости от трансфузионной нагрузки и уровня ферритина.**
- **Временная отмена препарата – при уровне ферритина <500 мкг/л.**