

Стимуляция синтеза фетального гемоглобина как альтернативный метод лечения манифестных форм β -талассемии

М.В. Красильникова, Н.А. Карамян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Основным патофизиологическим механизмом развития неэффективного эритропоэза и гемолиза при манифестных формах β -талассемии является дисбаланс синтеза α - и не- α -глобиновых цепей. Отмечается более легкое течение болезни у пациентов, сохраняющих способность синтезировать фетальный гемоглобин (HbF), тем самым уменьшается дисбаланс α -/не- α -глобиновых цепей. В связи с этим фармакологическая стимуляция синтеза HbF рассматривается как эффективное терапевтическое направление в лечении пациентов с манифестными формами β -талассемии. В данном обзоре литературы авторы подробно рассматривают применяемые схемы фармакологической стимуляции синтеза HbF, оценивают эффективность и безопасность различных препаратов и их комбинаций, а также текущее состояние и будущие перспективы реактивации HbF для лечения манифестных форм β -талассемий.

Ключевые слова: β -талассемия, эритропоэз, γ -глобиновые цепи, фетальный гемоглобин, стимуляция синтеза HbF.

Контактная информация:

Красильникова Марина Владимировна, канд. мед. наук, гематолог, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. E-mail: marina.krasilnikova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-90-97

Alternative therapies of manifest forms of β -thalassemia: stimulation of fetal hemoglobin synthesis

M.V. Krasilnikova, N.A. Karamjan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

An imbalance in the synthesis and ratio of α and non- α globin chains is the major pathophysiological mechanism leading to ineffective erythropoiesis and hemolysis in severe form of the β -thalassemia. Phenotype in patients who retain the capacity to synthesize fetal hemoglobin (HbF) is milder due to decreasing α - /non- α globin chain imbalance. Induction of HbF might be an effective therapeutic strategy for severe form of β -thalassemia. This literature review presents data about efficiency safeness of different medication and their combination, which stimulate synthesis of HbF. This review can provide a new insight into the current status and future perspectives in HbF reactivation as treatment option for severe form of β -thalassemia.

Key words: β -thalassemia, erythropoiesis, fetal hemoglobin, γ -globin chains, stimulation of HbF synthesis.

Correspondence:

Marina V. Krasilnikova, MD, hematologist, Department of Hematology, Institute of Hematology, Immunology and Cell Technology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. E-mail: marina.krasilnikova@fccho-moscow.ru

Основным методом лечения манифестных форм β -талассемии в течение длительного времени была и остается гемотранфузионная терапия эритроцитарной массой в сочетании с использованием препаратов, связывающих и выводящих железо [1, 2]. Данное лечение пожизненно требует регулярных трансфузий, а также контроля за количеством железа в организме пациента, с целью постоянной коррекции дозового режима хелаторной терапии [3, 4]. При адекватном традиционном паллиативном ведении пациентов с манифестными формами талассемии удается избежать развития серьезных осложнений и приблизить продолжительность жизни к нормальным показателям [5, 6], однако качество жизни пациента страдает из-за необходимости частых госпитализаций, постоянного лабораторного контроля, а сама терапия требует значительных материальных затрат [7–9]. Единственный радикальный

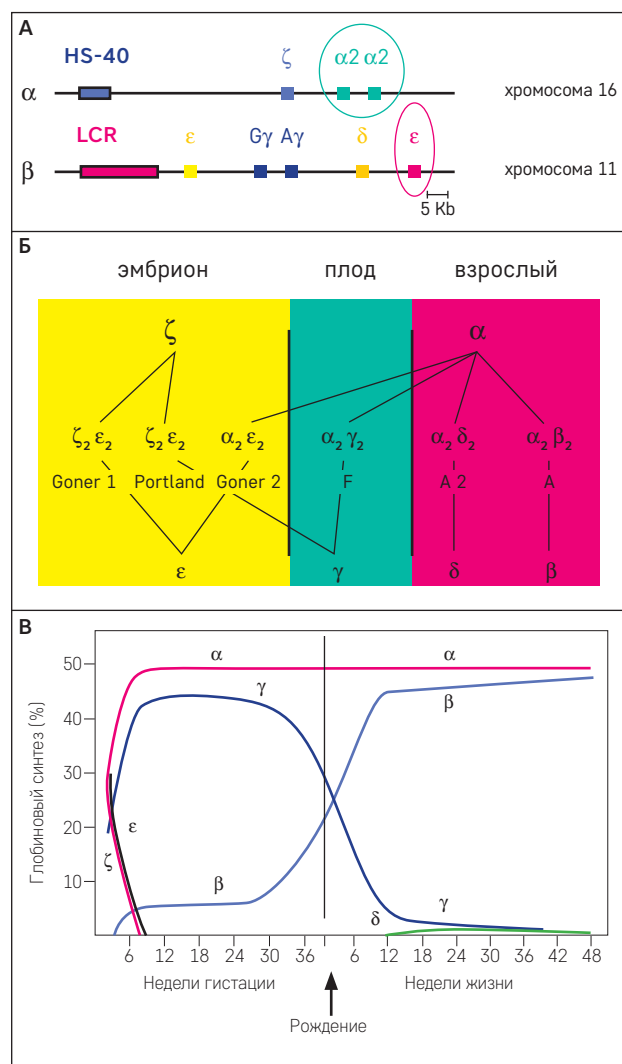
способ лечения данного заболевания – трансплантация гемопоэтических клеток [10], но, к сожалению, данный метод лечения по целому ряду причин доступен лишь для небольшого числа пациентов. Для снижения трансфузионной нагрузки и последующего улучшения состояния пациентов разрабатываются иные методы лечения талассемии. Одно из перспективных направлений терапии β -талассемии – медикаментозная коррекция дисбаланса глобиновых цепей [1, 11].

В норме глобиновые цепи, входящие в состав гемоглобина, образуют тетрамеры, содержащие по две α - и две не α -глобиновые цепи (в постнатальном периоде это – δ -, β - и γ -глобиновые цепи). В гемоглобине A (HbA) α -глобиновые цепи сочетаются с двумя β -глобиновыми цепями ($\alpha_2\beta_2$), в гемоглобине A2 (HbA2) – с двумя δ -глобиновыми цепями ($\alpha_2\delta_2$), а в фетальном гемоглобине (HbF) – с двумя β -глобино-

выми цепями ($\alpha_2\gamma_2$). По составу δ -, β - и γ -глобиновые цепи сходны и состоят из 146 аминокислотных остатков; γ - и β -глобиновые цепи различны по 39 аминокислотам [1]; δ - и β -глобиновые цепи отличаются друг от друга только по 10 аминокислотным остаткам [11]. Существуют два типа γ -глобиновых цепей, которые отличаются по одной аминокислоте в 136 позиции ($^6\gamma$ -глобиновая цепь имеет глицин, $^A\gamma$ – аланин) [11, 12]. В гаплоидном хромосомном наборе человека присутствует по одному β - и δ -глобиновому гену и, соответственно, по два γ -глобиновых гена. Гены не α -глобиновых цепей локализованы в непосредственной близости друг к другу на коротком плече 11-й хромосомы (рис. 1 А) [13, 14].

Рисунок 1

Регуляция синтеза гемоглобина: А – локализация глوبيновых генов; Б – структура нормальных гемоглобинов человека на разных этапах развития; В – эволюция синтеза глوبيновых цепей человека



Активность глوبيновых генов на разных этапах развития организма различна (рис. 1 Б, В) [14, 15]. Преобладание HbF характерно для внутриутробного периода и достигает максимума с 12-й до 32-й недели онтогенеза (90%), а к моменту рождения его

содержание снижается до 20–40% с параллельным повышением HbA, что связано с постепенным прекращением синтеза γ -цепей на синтез β -цепей [16, 17]. В последующие 6 месяцев после рождения завершается переход на взрослый тип эритропоэза с постепенной сменой содержания гемоглобинов до «взрослого». Подобные смены гемоглобинов обусловлены их функциональными особенностями: так, HbF обладает большим сродством к кислороду: он переносит на 20–30% больше кислорода, чем HbA, что способствует лучшему выполнению его функции – снабжению плода кислородом [11]. Такая последовательность смены гемоглобинов сохраняется даже при мутациях в генах, приводящих к β -талассемии [11, 14].

Нормальные эритроциты содержат равные количества α - и не α -глобиновых цепей. Нарушения синтеза цепей глобина, обусловленные различными мутациями в глوبيновых генах, приводят к развитию дисбаланса цепей в эритроците. Заболевания, в основе которых лежит дисбаланс глوبيновых цепей, относятся к количественным гемоглобинопатиям. Выделяют две наиболее значимых группы таких заболеваний: α - и β -талассемии. При α -талассемии происходит снижение синтеза α -глобиновых цепей, при β -талассемии – снижение синтез β -глобиновых цепей. Наиболее распространена β -талассемия, характерная более тяжелым течением. При развитии β -талассемии снижается синтез β -глобиновой цепи вплоть до полного его отсутствия [18, 19]. В настоящее время известны более 180 мутаций и около 20 делеций β -глобинового гена [14, 20].

Клинические проявления талассемических синдромов в значительной мере определяются степенью дисбаланса глوبيновых цепей – остаточной продукцией HbA, а также сонаследованием других аномалий синтеза глوبيновых цепей [21]. Тяжесть фенотипа талассемии обусловлена степенью снижения гемоглобина и потребностью в трансфузиях эритроцитарной массы.

В результате многочисленных наблюдений в последние десятилетия выявлено, что активация синтеза γ -глобиновых цепей, то есть количество HbF, изменяет клинический фенотип талассемии за счет уменьшения дисбаланса α - и не α -глобиновых цепей [1]. Было замечено, что реактивация синтеза HbF происходит в период восстановления после супрессии костного мозга на фоне терапии цитостатиками, такими как 5-азациитидин, цитозин-арабинозид, гидроксикарбамид, винбластин [22–27]. В дальнейшем список препаратов, стимулирующих синтез HbF, был существенно расширен. Вначале использовали монотерапию (5-азациитидин, гидроксикарбамид), затем с целью повышения числа ответивших на лечение предпринимались попытки комбинированной терапии

препаратами, направленными на повышение активности γ -глобиновых генов.

Первыми препаратами, использованными у пациентов с гемоглинопатиями (серповидноклеточная болезнь – СКБ, β -талассемия), были 5-азациитидин [22, 24] и гидроксикарбамид [28]. Результаты исследования убедительно доказали эффективность 5-азациитидина. На тот момент данных о применении гидроксикарбамида было недостаточно, однако он имел существенное преимущество перед 5-азациитидином – меньшую токсичность [28].

Монотерапия

5-азациитидин был выбран для исследования благодаря его способности ингибировать метилирование ДНК [29–32]. Он включается в ДНК делящихся клеток и взаимодействует со всеми тремя известными метилтрансферазами ДНК, образуя ковалентные промежуточные продукты, которые в конечном счете ингибируют метилирование ДНК на последующих стадиях его синтеза. Эффект был продемонстрирован при исследовании ДНК из клеток костного мозга пациентов, получающих данный препарат. Особенность 5-азациитидина состоит в том, что, снижая метилирование многих генов, он не влияет на синтез γ -глобина [22, 24, 32]. Краткосрочное применение 5-азациитидина позволяет достигнуть ожидаемого эффекта, но 5-азациитидин обладает высокой цитотоксичностью, особенно для высоко пролиферирующих клеток. Эритроидные клетки костного мозга на более позд-

них стадиях эритропоэза наиболее восприимчивы к его цитотоксическому действию. Эти факты привели к предположению о том, что действие 5-азациитидина нарушает кинетику эритропоэза, активируя более ранние эритроидные предшественники, содержащие HbF. Изменение кинетики эритропоэза возможно и при использовании других препаратов, таких как гидроксикарбамид, но по сравнению с ним 5-азациитидин приводит к большему увеличению синтеза γ -глобина у больных с СКБ [26]. Влияние 5-азациитидина на синтез γ -глобина временное и длится всего 2–3 недели [22–24]. Для достижения устойчивого эффекта необходимы повторные курсы или длительное лечение. Наилучшие результаты были получены у пациентов с СКБ при использовании 5-азациитидина с тетрагидроуридином – препаратом, который ингибирует инактивацию 5-азациитидина в кишечнике [1]. По результатам накопленных данных об этом препарате, учитывая наличие канцерогенного потенциала 5-азациитидина, его токсичность и принимая во внимание неплохие прогнозы при лечении пациентов с β -талассемией стандартными методами, дальнейшие его клинические исследования не проводились [29].

Гидроксикарбамид – так же, как 5-азациитидин – оказывает влияние на эритроидные клетки-предшественники (эритроидные бурсообразующие единицы – BFU-E), но при долгосрочном применении это более безопасное лекарственное средство [26]. Было показано, что монотерапия гидроксикарбамидом у больных с СКБ, промежуточной формой β -талассемии и

Таблица 1

Результаты применения гидроксикарбамида в лечении промежуточной формы β -талассемии [28]

Источник	Характеристика пациентов	Доза гидроксикарбамида	Длительность терапии	Результаты терапии
Mancuso, et al., 2006	18 пациентов после спленэктомии, не получающих трансфузии	5–30 мг/кг/сут (средняя доза 6–14 мг/кг/сут)	1 год	У 11 из 18 человек Hb повысился более чем на 10 г/л (в среднем на 15 г/л)
Karimi, et al., 2005	163 пациента: 1-я группа – получающие регулярные трансфузии; 2-я группа – не получающие трансфузии или получающие их с большими интервалами	8–12 мг/кг/сут	6 лет	149 человек ответили на терапию: 1-я группа: 83 из 106 человек перестали получать трансфузии; 23 человека – 1–2 трансфузии; 2-я группа: 16 из 43 человек стали трансфузионно независимыми, у 27 – Hb стал приемлемым
Dixit, et al., 2005	37 пациентов	10–20 мг/кг/сут	От 4 до 36 месяцев	46% – стали трансфузионно независимыми, у 24% – Hb повысился более чем на 20 г/л, у 50% – потребность в трансфузиях снизилась
Bradai, et al. 2003	7 пациентов (2 – с промежуточной формой β -талассемии)	15–20 мг/кг/сут	От 13 до 21 месяца	У всех пациентов повысился Hb в первый месяц лечения; у 2 пациентов с промежуточной талассемией Hb повысился с 65 до 105 г/л
Gamberini, et al., 2004	6 пациентов	1 г/сут	90 дней	Снижение экстрамедуллярного кроветворения и заживление трофических масс
De Paula, et al., 2003	7 пациентов	10–20 мг/кг/сут	6 месяцев	У 3 из 7 пациентов Hb повысился на 13, 19 и 20 г/л
Gianciulli, et al., 2000	1 пациент	20 мг/кг/сут	6 месяцев	Повышение Hb с 71 до 103 г/л
Hoppe, et al., 1999	5 пациентов	3–10 мг/кг/сут	В зависимости от развития токсического эффекта	2 пациента – повышение Hb на 30 г/л 2 пациента – повышение Hb на 10–20 г/л 1 пациент – отсутствие эффекта

S/ β -талассемией в большинстве случаев приводит к существенному улучшению их состояния [33]. Проведены многочисленные исследования эффективности применения гидроксикарбамида у пациентов с талассемией. В этих работах часто отмечали повышение HbF без пропорционального увеличения концентрации общего гемоглобина (Hb) [19]. Небольшой рост Hb происходит у некоторых пациентов с промежуточной формой β -талассемии, но, как правило, не выше 10–20 г/л [34, 35]. Некоторые пациенты сообщают об улучшении самочувствия даже при отсутствии роста гемоглобина [34]. Возможно, это результат подавления неэффективного эритропоэза, это объясняет назначение препарата для уменьшения очагов экстрамедуллярного кроветворения.

В более поздних исследованиях отмечен выраженный положительный эффект от приема гидроксикарбамида у пациентов с промежуточной формой β -талассемии (табл. 1) [28] вплоть до прекращения регулярных трансфузий у некоторых трансфузионно-зависимых больных [28, 36]. В другом крупном исследовании наблюдали 52 пациентов с β -талассемией, получавших лечение данным препаратом в различных дозовых режимах [37]. При анализе полученных данных была доказана умеренная эффективность терапии у пациентов с промежуточной формой и существенно меньшая у больных с большой формой β -талассемии [3]. Было высказано предположение о том, что эффективность лечения может снижаться с течением времени [38].

Несмотря на длительное применение препарата в лечении гемоглобинопатий, вопрос о безопасности долгосрочной терапии остается открытым [28]. В проведенных исследованиях риска развития лейкоемической трансформации у пациентов с эссенциальным тромбоцитозом, получавших монотерапию

гидроксикарбамидом, показан низкий риск ее развития [39]. Однако описано несколько случаев развития острого миелобластного лейкоза у пациентов с СКБ, длительно получавших гидроксикарбамид [40].

К лекарственным препаратам, стимулирующим синтез HbF, относится также **рекомбинантный эритропоэтин** (рЭПО). Показатели эндогенного сывороточного эритропоэтина при β -талассемии часто низкие и не соответствуют степени анемии [41], во многих случаях они сочетаются с повышенными запасами железа, недоступного к использованию в кроветворении [28]. Применение рЭПО у пациентов с промежуточной формой β -талассемии продемонстрировало противоречивые результаты [42, 43], некоторые из них приведены в таблице 2. Повышение Hb на 20–30 г/л имели около 40% больных, в процессе терапии у них практически не изменились HbF и эритроцитарные индексы (MCV, MCH). Наиболее часто используемая доза рЭПО – по 500 МЕ/кг 3 раза в неделю, максимальная доза – 1000 МЕ/кг 3 раза в неделю. При этом наилучший ответ на терапию был зафиксирован у пациентов с удаленной селезенкой [44]. Использование препарата в меньших дозах (50 или 150 МЕ/кг 3 раза в неделю) дает менее выраженный эффект (табл. 2); по данным некоторых авторов, минимальная эффективная доза препарата составляет 500 МЕ/кг при введении 3 раза в неделю [44]. Таким образом, рЭПО продемонстрировал лишь небольшое преимущество у пациентов с промежуточной формой β -талассемии [28], хотя имеются отдельные сообщения о больных, у которых в результате терапии рЭПО трансфузии эритроцитарной массы стали проводить существенно реже либо они были прекращены [45, 46]. Интересное исследование проведено в Республике Азербайджан: 58 взрослых пациентов с промежуточной формой

Таблица 2

Результаты применения рЭПО у больных с промежуточной и большой формами β -талассемии [28]

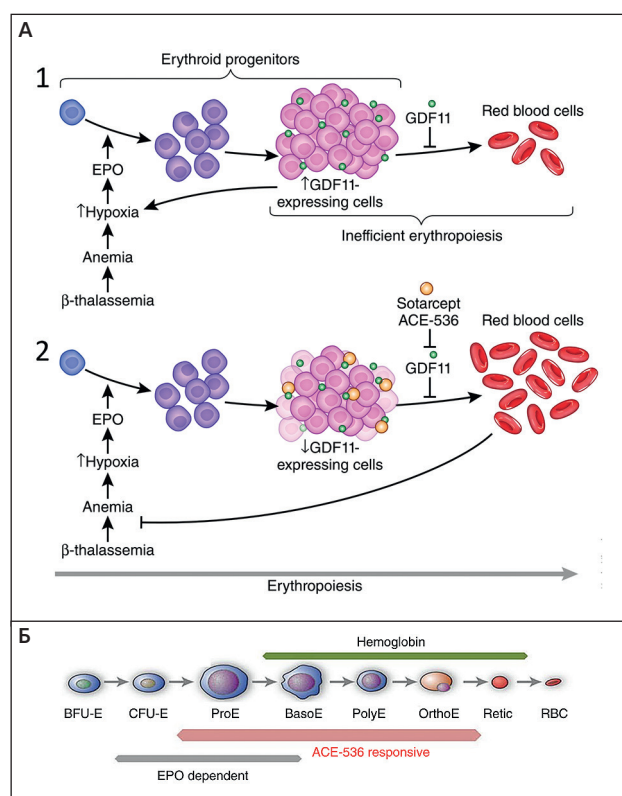
Источник	Характеристика пациентов	Доза рЭПО	Длительность терапии	Результаты терапии
Caidos, et al., 2004	10 пациентов: 5 – большая форма, 5 – промежуточная форма	150 МЕ/кг $\times$ 3 раза в неделю	Не менее 12 недель	5 – снизилась трансфузионная зависимость; 3 – повысился Hb у трансфузионно независимых; легкое повышение HbF; повышение трансферриновых рецепторов (ТФР)
Olivieri, et al., 1992	3 пациента с промежуточной формой	300–1000 МЕ/кг $\times$ 3 раза в неделю	В среднем 18 недель	2 – повышение Hb
Bourantas, et al., 1997	4 пациента с трансфузионно-зависимой промежуточной формой	500 МЕ/кг $\times$ 3 раза в неделю		4 – повышение Hb (25 г/л); 1 – повышение HbF; 3 – трансфузионно независимые; 1 – снижение трансфузионной потребности
Nisli, et al., 1996	10 пациентов с промежуточной формой	500–1000 МЕ/кг $\times$ 3 раза в неделю	3 месяца	8 – повышение Hb (20 г/л), гематокрита и ретикулоцитоза
Dore, et al., 1996	8 пациентов с промежуточной формой (6 – трансфузионно независимые; 2 – получали трансфузии)	50 МЕ/кг $\times$ 3 раза в неделю	3 месяца – для трансфузионно независимых; 6 месяцев – для нуждающихся в трансфузиях	5 трансфузионно-независимых больных – повышение рТФР; 2 больных, получающих трансфузии, – повышение рТФР, ретикулоцитов, снижение трансфузионной нагрузки

β -талассемии в течение 2–4 месяцев получали рЭПО в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю. В период лечения у всех больных отмечали рост Hb разной степени: у 39 (67,3%) пациентов гемоглобин повысился более чем на 20 г/л; у 16 (27,5%) – на 10–20 г/л; у 3 (5,2%) – менее чем на 10 г/л [47]. Предположения о возможной гиперстимуляции экстрамедуллярного кроветворения не подтвердились [28]. При проведении длительного непрерывного лечения в течение 9 месяцев не было выявлено никаких нежелательных явлений [44]. Несмотря на положительные результаты в лечении промежуточной формы β -талассемии, применение рЭПО ограничено. К основным недостаткам данного метода лечения относятся: кратковременный эффект от терапии, высокая цена препарата и необходимость его парентерального введения [28].

Бутират или другие короткоцепочечные жирные кислоты демонстрируют увеличение продукции HbF в различных животных модельных системах, а также в организме человека [48–50]. Эти соединения, как полагают, действуют путем изменения конфигурации хроматина, возможно, из-за увеличения ацетилирования гистонов. Краткосрочное лечение внутривенными инфузиями бутирата аргинина у небольшого числа пациентов привело к повышению синтеза γ -глобиновых цепей, которое в ряде случаев было

Рисунок 2

Схематичное представление механизма действия сотатерсепта при β -талассемии: **А** (1) – схематичное представление неэффективного эритропоэза; **А** (2) – механизм действия сотатерсепта [58]; **Б** – этапы созревания эритроидных клеток (розовым отмечены эритроидные предшественники, отвечающие на действие сотатерсепта) [59]



весьма значительным [51]. Одному пациенту (гомозигота по Hb *Lepore*), которому невозможно было проводить гемотрансфузии из-за аллоиммунизации, препарат вводили в течение более длительного времени. В результате концентрация Hb, почти полностью состоявшего из HbF, повысилась с < 50 г/л до ~100 г/л в течение ~ 60 дней. У пациента было отмечено также заживление трофических язв на нижних конечностях [51, 52]. В следующем долгосрочном исследовании по применению данного препарата у пяти пациентов с различными тяжелыми формами β -талассемии не отмечено устойчивого гематологического ответа [45]. В другом исследовании введение бутирата аргинина пациентам с СКБ и β -талассемией проводили внутривенно в режиме пульс-терапии – это привело к положительному гематологическому ответу [53]. Пероральное применение фенилбутирата натрия и изобутирамида также, приводит к повышению числа F-клеток и синтеза γ -глобиновых цепей, но эффект не был столь постоянным или значительным, как первоначально полученный при внутривенном введении бутирата аргинина [54–56]. Концентрация Hb у пациентов с промежуточной формой β -талассемии оставалась практически без изменений [55], хотя полученные данные свидетельствовали о том, что применение изобутирамида сопровождалось снижением потребности в трансфузиях у двух из восьми пациентов [56]. В относительно краткосрочных исследованиях никаких серьезных токсических побочных эффектов не наблюдалось, хотя описано, что введение больших доз бутирата приматам приводило к значительным неврологическим токсическим эффектам [57]. Полученные результаты позволили сделать заключение о необходимости проведения дальнейших исследований для оценки долгосрочной безопасности и эффективности применения данной группы препаратов.

Последним направлением монотерапии талассемий стало применение ингибиторов трансформирующего ростового фактора β (*transforming growth factor β* , TGF- β), два из них – сотатерсепт (ACE-011) и луспатерсепт (ACE-536) – воздействуют на ростовой дифференцирующий фактор 11 (*growth differentiation factor 11*, GDF11), молекулу, регулирующую эритропоэз [58, 59]. Механизм их действия схематично представлен на рисунке 2. В настоящее время проводится II фаза открытого мультицентрового клинического исследования по определению оптимальной дозы сотатерсепта, его безопасности и переносимости взрослыми пациентами с β -талассемией [60].

Комбинированная терапия

Для усиления эффекта стимуляции синтеза Hb применяют различные комбинации препаратов. До-

бавление гидроксикарбамида к терапии с фенилбутиратом натрия привело к дальнейшему повышению концентрации Hb у гомозиготных пациентов с Hb Lepore [61]. При этом применение данного сочетания препаратов у пациентов с промежуточной формой β -талассемии не было более эффективным, чем при монотерапии гидроксикарбамидом [46].

Еще одна перспективная комбинация – сочетание применения рЭПО и гидроксикарбамида. Несмотря на применение различных доз препаратов, режимов приема и длительности терапии, отмечен аддитивный эффект данной терапии у некоторых пациентов [44]. Таким образом, несмотря на высокую стоимость лечения, в некоторых случаях показано проведение данной терапии с целью улучшения качества жизни [44]. При изучении нежелательных явлений побочные токсические эффекты данных препаратов не выявлены [62].

Перспективным сочетанием препаратов является комбинация метформина с гидроксикарбамидом. Ее основные преимущества по сравнению с сочетанием рЭПО + гидроксикарбамид – гораздо более низкая стоимость лечения и отсутствие необходимости парентерального введения препаратов, что в свою очередь должно обеспечивать большую приверженность пациентов к терапии. Метформин (диметилбигуанид) – препарат, применяемый при лечении сахарного диабета 2-го типа, в том числе гестационного сахарного диабета у беременных женщин и некоторых состояний у детей [63, 64]. Оказалось, что данный препарат оказывает воздействие на экспрессию белка *forkhead box protein O3* (FOXO3), усиливая ее. Как было доказано ранее, FOXO3 участвует в формировании эритроцитов, а также в самообновлении и дифференцировке стволовых клеток [65], облегчает выживание эритроидных предшественников, участвуя в созревании и повышении их устойчивости к окислительному стрессу. Были проведены исследования на клеточных культурах, которые показали, что сочетание препаратов гидроксикарбамид +

метформин оказывает дополнительные эффекты на индукцию HbF, предполагается, что комбинированная терапия у пациентов может быть эффективнее, чем стандартная монотерапия гидроксикарбамидом. Эффективность данной терапии можно усилить за счет отсутствия миелосупрессии [66]. На основании полученных результатов стартовало клиническое исследование метформина (1500–2500 мг/день) в качестве моно- и комбинированной терапии в сочетании с гидроксикарбамидом. Для исследования были отобраны пациенты с СКБ и трансфузионно независимыми формами β -талассемии в возрасте 16–40 лет. Первичный анализ полученных данных будет проведен в 2019 году [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты применения фармакологической стимуляции синтеза HbF у пациентов трансфузионно-зависимой β -талассемией разочаровывают, но есть надежда, что применение комбинаций препаратов может потенцировать их эффект. В настоящее время медикаментозная стимуляция синтеза HbF – основная для пациентов, которым не могут проводить трансфузии эритроцитарной массы из-за развития аутоиммунных осложнений. Этот подход можно использовать также у пациентов с промежуточной формой β -талассемии, которым требуются частые переливания. Необходимо продолжать клинические исследования для поиска оптимальных препаратов или комбинаций препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

М.В. Красильникова <http://orcid.org/0000-0002-0929-4792>

Н.А. Кармян <http://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

Литература

- Nathan D., Oski F. Hematology of Infancy and Childhood, 3th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1987; Vol. 1; 847 p.
- Cazzola M., Borgna-Pignatti C., Locatelli F., Ponchio L., Beguin Y., De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion 1997; 37 (2): 135–40.
- Cappellini M.D., Cohen A., Eleftheriou A., Piga A., Porter J., Taher A. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia, 2nd Edition TIF, 2007, 203 p.
- Cappellini M.D., Bejaoui M., Agaoglu L., Canatan D., et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011; 118 (4): 884–93.
- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood 2011; 118 (13): 3479–88.
- Sharef S.W., Al-Hajri M., Beshlawi I., Al-Shahrabally A., Elshinawy M., Zachariah M., et al. Optimizing Hydroxyurea use in children with sickle cell disease: low dose regimen is effective. Eur J Haematol 2013; 90 (6): 519–24.
- Karnon J., Zeuner D., Brown J., Ades A.E., Wonke B., Modell B. Lifetime treatment costs of beta-thalassemia major. Clin Lab Haematol 1999; 21(6): 377–85.
- Ginsberg G., Tulchinsky T., Filon D., Goldfarb A., Abramov L., Rachmilewitz E.A.

- Cost-benefit analysis of a national thalassaemia prevention programme in Israel. *J Med Screen* 1998; 5 (3): 120–6.
9. de Silva S., Fisher C.A., Premawardhena A., Lamabadusuriya S.P., Peto T.E., Perera G., et al. Thalassaemia in Sri Lanka: implications for the future health burden of Asian populations. Sri Lanka Thalassaemia Study Group *Lancet* 2000; 355 (9206): 786–91.
 10. Angelucci E., Matthes-Martin S., Baronciani D., Bernardin F., Bonanomi S., Cappellini M.D., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Thalassaemia Major And Sickle Cell Disease: Indications And Management Recommendations From An International Expert Panel. *Haematologica* 2014; 99: 811–20.
 11. Наследственные анемии и гемоглобинопатии (Под ред. Ю.Н. Токарева, С.П. Холлан, Х.Ф. Корраля-Альмонте). – М.: Медицина, 1983, 336 с.
 12. Schroeder W.A., Huisman T.H., Shelton J.R., Shelton J.B., Kleihauer E.F., Dozy A., Robberson B. Evidence of multiple structural genes for γ -chain of human fetal hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 60: 537.
 13. Deisseroth A., Nienhuis A., Lawrence J. Chromosomal localization of the human beta globin gene to human chromosome 11 in somatic cell hybrids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 1456.
 14. Важнейшие гемоглобинопатии и талассемические синдромы (Под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной). – М.: Практическая медицина, 2015, 448 с.
 15. Лимборская С.А. Молекулярная природа генетической гетерогенности талассемии / В кн.: Теоретические проблемы медицинской генетики. – М., 1979, с. 4–16.
 16. Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A.W., Stamatoyannopoulos G., Papayannopoulou T., Stamatoyannopoulos G., Nienhuis A.W., editors. Fetal hemoglobin and the erythroid stem cell differentiation process. *Cellular and Molecular Regulation of Hemoglobin Switching*. Grune and Stratton; New York, NY. 1979; p. 323–50.
 17. Wood W.G. Haemoglobin synthesis during human fetal development. *Br Med Bull* 1976; 32: 282–7.
 18. Шиффман Ф.Д. Патопизиология крови. – М.: БИНОМ, 2009, 448 с.
 19. Hematology: Basic principles and practice. Edited by: R. Hoffman, E.J. Benz, S.J. Shattil, B. Furie, H.J. Cohen, L.E. Silberstein, P. McGlave 4th ed. 2005, 2821 p.
 20. Musallam K.M., Taher A.T., Cappellini M.D., Sankaran V.G. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassaemia. *Blood* 2013; 121: 2199–212.
 21. Rund D., Rachmilewitz E. β -thalassaemia. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1135–1146.
 22. Ley T.J., DeSimone J., Anagnou N.P., Keller G.H., Humphries R.K., Turner P.H., et al. 5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta+ thalassaemia. *N Engl J Med* 1982; 307: 1469.
 23. Charache S., Dover G., Smith K., Talbot C.C. Jr., Moyer M., Boyer S. Treatment of sickle cell anemia with 5-azacytidine results in increased fetal hemoglobin production and is associated with nonrandom hypomethylation of DNA around the gamma-delta-beta-globin gene complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4842.
 24. Ley T.J., DeSimone J., Noguchi C.T., Turner P.H., Schechter A.N., Heller P., Nienhuis A.W. 5-azacytidine increases gamma-globin synthesis and reduces the proportion of dense cells in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1983; 62: 370.
 25. Nienhuis A.W., Ley T.J., Humphries R.K., Young N.S., Dover G. Pharmacological manipulation of fetal hemoglobin synthesis in patients with severe beta thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 1985; 445: 198.
 26. Dover G.J., Humphries R.K. Pharmacological manipulation of fetal hemoglobin synthesis. In: *Experimental Approaches for the Study of Hemoglobin Switching*. Stamatoyannopoulos G., and Nienhuis, A.W. (eds.), New York, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp. 447–54.
 27. Letvin N.L., Linch D.C., Beardsley G.P., McIntyre K.W., Miller B.A., Nathan D.G. Influence of cell cycle phase-specific agents on Simian fetal hemoglobin synthesis. *J Clin Invest*, 1985; 75: 1999.
 28. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2007; 138: 291–304.
 29. Riggs A.D. 5-Methylcytosine, gene regulation, and cancer. *Adv Can Res* 1983; 40: 1.
 30. Santi D.V., Garrett C.E., Barr P.J. On the mechanism of inhibition of DNA-cytosine methyltransferases by cytosine analogs. *Cell* 1983; 33: 9.
 31. Cooper D.N. Eukaryotic DNA methylation. *Hum Genet*, 1983; 64: 315.
 32. Lowrey C.H., Nienhuis A.W. Treatment with azacytidine of patients with end-stage β -thalassaemia. *N Engl J Med* 1993; 334: 845–8.
 33. Сметанина Н.С., Румянцев Ю.В., Кутлар А., Токарев Ю.Н. Гидроксимочевина в лечении серповидно-клеточной анемии. *Гематология и трансфузиология*, 2003; 2 (1): 22–6.
 34. Loukopoulos D., Voskaridou E., Stamoulakatou A., Papassotiriou Y., Kalotychou V., Loutradi A., et al. Hydroxyurea therapy in thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 120–8.
 35. Hoppe C., Vichinsky E., Lewis B., Foote D., Styles L. Hydroxyurea and sodium phenylbutyrate therapy in thalassaemia intermedia. *Am J Hematol* 1999; 62: 221–7.
 36. De Paula E.V., Lima C.S., Arruda V.R., Alberto F.L., Saad S.T., Costa F.F. Long-term hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia patients. *Eur J Haematol* 2003; 70: 151–5.
 37. Steinberg M.H., Rodgers G.P. Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Medicine* 2001; 80: 328–44.
 38. Mancuso A., Maggio A., Renda D., Di Marzo R., Rigano P. Treatment with hydroxycarbamid for intermedia thalassaemia: decrease of efficacy in some patients during long-term follow up. *Bri J Haematol* 2006; 133: 105–6.
 39. Chim C.S., Kwong Y.L., Lie A.K., Ma S.K., Chan C.C., Wong L.G., et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Inter Med* 2005; 165: 2651–8.

40. Wilson S. Acute leukemia in a patient with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Ann Inter Med* 2000; 133: 925–6.
41. Amer J., Dana M., Fibach E. The antioxidant effect of erythropoietin on thalassemic blood cells. *Anemia* 2010; Art. ID 978710, p. 11.
42. Oliveri N.F., Freedman M.H., Perrine S.P., Dover G.J., Sheridan B., Essentine D.L., Nagel R.L. Trial of recombinant human erythropoietin: Three patient with thalassemia intermedia. *Blood* 1992; 80: 3258–60.
43. Bourantas K., Economou G., Georgiou J. Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with beta-thalassemia intermedia: A preliminary trial. *Eur J Haematol* 1997; 58: 22–5.
44. Rachmilewitz E.A., Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 134–8.
45. Nisli G., Kavakli K., Aydinok Y., Aydinok Y. Recombinant erythropoietin trial in children with transfusion-dependent homozygous beta-thalassemia. *Acta Haematol* 1997; 98: 199–203.
46. Makis A.C., Chaliasos N., Hatzimichael E.C., Bourantas K.L. Recombinant human erythropoietin therapy in a transfusion-dependent beta-thalassemia major patient. *Ann Hematol* 2001; 80: 492–5.
47. Rachmilewitz E.A., Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 134–8.
48. Гасанова А.Б., Алимйрзоева З.Х., Мамедова Т.А., Асадов Ч.Д. Применение рекомбинантного эритропоэтина в лечении промежуточной формы β-талассемии. *Гематология и трансфузиология*, 2012; т. 57 (прилож.), с. 41.
49. Perrine S.P., Miller B.A., Faller D.V. Sodium butyrate enhances fetal globin expression in erythroid progenitors of patients with HbSS and Thalassemia. *Blood* 1989; 74: 454–9.
50. Perrine S.P., Greene M.F., Faller D.V. Delay in fetal globin switch in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1985; 312: 334–8.
51. Perrine S.P., Rudolph A., Faller D.V., Faller D.V. Butyrate infusions in the ovine fetus delay the biologic clock for globin gene switching. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8540–2.
52. Perrine S.P., Ginder G.D., Faller D.V., Dover G.H., Ikuta T., Witkowska H.E., et al. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin gene expression in the β-globin disorders. *N Engl J Med* 1993; 328: 81–6.
53. Sher G.D., Oliveri N.F. Rapid healing of chronic leg ulcers during arginine butyrate therapy in patients with sickle cell disease and thalassemia. *Blood* 1994; 84: 2378–80.
54. Atweh G.F., Sutton M., Nassif I., Boosalis V., Dover G.J., Wallenstein S., et al. Sustained induction of fetal hemoglobin by pulse butyrate therapy in sickle cell disease. *Blood* 1999; 93: 1790–7.
55. Dover G.J., Brusilow S., Samid D. Increased fetal hemoglobin in patients receiving sodium 4-phenylbutyrate. *N Engl Med* 1992; 327: 43–9.
56. Chiu R.W., Lau T.K., Leung T.N., Chow K.C., Chui D.H., Lo Y.M. Prenatal exclusion of beta thalassemia major by examination of maternal plasma. *Lancet* 2002; 360: 998–1000.
57. Saiki R.K., Walsh P.S., Levenson C.H., Erlich H. Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6230–4.
58. Kawasaki E., Saiki R., Erlich H. Genetic analysis using polymerase chain reaction-amplified DNA and immobilized oligonucleotide probes: Reverse dot blot typing. *Methods Enzymol*, 1993; 218: 369–81.
59. Paulson R.F. Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nat Med* 2014; 20 (4): 334–5.
60. Suragani R.N., Cadena S.M., Cawley S.M., Sako D., Mitchell D., Li R., et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014; 20 (4): 408–14.
61. Cappellini M.D., Porter J., Origa R., Forni G.L., Laadem A., Galacteros F., et al. A Phase 2a, Open-Label, Dose-Finding Study To Determine The Safety and Tolerability Of Sotatercept (ACE-011) In Adults With Beta (β)-Thalassemia: Interim Results. *Blood* 2013; 122: 3448.
62. Cao A., Galanello R. Effect of consanguinity on screening for thalassemia. *N Engl J Med* 2002; 347: 1200–2.
63. El-Hazmi M.A., al-Momen A., Kandaswamy S., Huraib S., Harakati M., al-Mohareb F., Warsy A.S. On the use of hydroxyurea/erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. *Acta Haematol* 1995; 94 (3): 128–34.
64. Сазонова А.И., Есаян Р.М., Коллегаева О.И., Гарданова Ж.Р. Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения гестационного сахарного диабета: современный взгляд на проблему. *Сахарный диабет* 2016; 19 (2): 164–70.
65. Хижняк О. Метформин в профилактике метаболического синдрома у детей и взрослых /<http://www.mif-ua.com/archive/article/2890>
66. <http://moikompass.ru/compas/foxo>
67. Zhang Y., Weiss M., Sumazin P., Sheehan V.A. Metformin Induces FOXO3-Dependent Fetal Hemoglobin Production in Primary Erythroid Cells. *Blood* 2016; 128: 322.
68. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02981329>