

Сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с гемоглобинопатиями

М. А. Мусаев

Кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

M. A. Musayev

Combination of Hereditary Enzymopenic Methemoglobinemia with Hemoglobinopathy

This paper presents the results obtained by studying patients with a combination of methemoglobinemia and β -thalassemia. The blood of 46 homozygote and 84 heterozygote patients with β -thalassemia from the age 6 months to 41 years were investigated. For determining diagnosis, isoelectrofocusing of globin chains, spectrophotometric and electrophoretic methods of definition of HbA₂, HbF, MtHb and activity of enzyme MtHb-R were used. The results show that with the combination of methemoglobinemia with homozygote form of β -thalassemia the amount of MtHb increased and the level of MtHb-R decreased in comparison with heterozygote forms. Family-genealogic analysis of relatives confirms diagnosis of combinative form of methemoglobinemia with β -thalassemia.

Key words: methemoglobinemia, thalassemia, family-genealogic analysis.

Реферат

В данной работе представлены результаты изучения больных с сочетанием метгемоглобинемии с β -талассемией. Исследована кровь 48 гомозиготных и 84 гетерозиготных больных с β -талассемией в возрасте от 6 месяцев до 41 лет. Для установления диагноза были использованы изоэлектрофокусирование, спектрофотометрический и электрофоретический методы, а также определение HbA₂, HbF, MtHb и активности фермента MtHb-R. Полученные результаты показали, что при сочетании метгемоглобинемии с гомозиготной β -талассемией количество MtHb бывает повышено, а уровень MtHb-R снижен по сравнению с гетерозиготным носительством. Семейно-генеалогический анализ родственников подтвердил установленный диагноз сочетания метгемоглобинемии с β -талассемией.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, талассемия, семейно-генеалогический анализ.

Введение

В последнее время проводятся интенсивные исследования по изучению наследственных форм гемолитических анемий, обусловленных нарушением синтеза глобиновой цепи и образованием различных патологических гемоглобинов [1, 2]. В данный момент накоплен большой материал, показывающий распространение гемоглобинопатий, в основном β -талассемии, во многих странах мира, в том числе и в Азербайджанской Республике. Значительный генетический полиморфизм β -талассемии обуславливается наличием в одной и той же популяции разнообразных мутаций β -глобинового гена. Иногда наблюдается сочетание β -талассемии с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией.

Материал и методы

Количество MtHb и MtHb-R определяли методом изоэлектрофокусирования, используя амфолины pH 3,5-10 [3, 4]. Электрофоретическое разделение гемоглобинов на ацетат-целлюлозных пленках проводили в трис-ЭДТА боратном буфере (pH-9,0) по Marengo-Rove [5]. Для определения HbF использовали метод Бетке [6]. Для выявления сочетанных форм метгемоглобинемии с β -талассемией обследовано 48 гомозиготных и 84 гетерозиготных больных с β -талассемией в возрасте от 6 месяцев до 41 года. β -талассемия диагностировалась на основании анамнеза, клинических проявлений, определений осмотической резистентности эритроцитов, фетального гемоглобина, гемоглобина A₂ и медико-генетического обследования членов семей пробанда.

Результаты и их обсуждения

Биохимическая характеристика показателей крови больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели крови больных с гомозиготной β -талассемией (n = 48)

Статистические показатели	Показатели крови			
	MtHb, %	MtHb-R, ед. акт.	HbA ₂ , %	HbF, %
M	16,43	4,98	3,38	45,20
m	1,26	0,15	0,33	3,15
min	9,5	0,6	0,22	11,2
max	67	5,9	10,5	86,3
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01

Примечание: p – статистически значимая разница с контрольными показателями вычислена по W-критерию Уайта.

Критерием диагностики для гомозиготной β -талассемии является повышение количества фетального гемоглобина. Содержание фетального Hb в этой группе больных было повышено на 34,3% по сравнению с контрольной группой. Другой диагностический показатель β -талассемии – HbA₂, также был достоверно повышен на 39,2% (p < 0,001). Изменение количества MtHb и MetHb-R у больных с гомозиготной β -талассемией и метгемоглобинемией показано в таблице 2.

Уровень MtHb колебался от 9,5% до 67%, т. е. в 9,7 раз был выше по сравнению с таковым у пациентов контрольной

Таблица 2

Биохимические показатели крови больных с гомозиготной β-талассемией и метгемоглобинемией (n = 6)

Статистические показатели	Показатели крови			
	MtHb,%	MtHb-R, ед. акт.	HbA2,%	HbF,%
M	27,38	2,58	3,30	49,52
m	8,68	0,44	0,49	10,50
min	12	0,6	1,8	12,3
max	67	3,5	5,5	86,3
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01
p2	> 0,05	< 0,01	-	-
p3	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05

Примечание. Статистически значимая разница вычислена по W-критерию Уайта: p – с контрольными показателями; p2 – с показателями группы с MtHb; p3 – с показателями группы β-талассемия.

группы (норма 1-2%). Обнаружено достоверное повышение активности MtHb-R на 37,7 (p < 0,001). Больные наблюдались в динамике. После 15-ти дневного лечения у них повторно было определено количество MtHb и активность MtHb-R. У 6 больных после курса лечения уровень MtHb оставался высоким (в 16,2 раза выше нормы), а MtHb-R – понизился. Активность фермента варьировала от 0,6 ед. акт. до 3,5 ед. акт. Анализ полученных результатов подтверждает наличие у этих больных сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с β-талассемией.

Сравнительная оценка полученных данных показывает, что при β-талассемии до лечения у всех больных выявляется повышенный уровень MtHb и снижение активности MtHb-R. Но, у 42 больных в ходе комплексного лечения β-талассемии улучшение общего состояния сопровождается нормализацией вышеуказанных показателей. Семейно-генеалогический анализ родственников подтвердил поставленный диагноз “сочетание наследственной ферментопенической метгемоглобинемии с гомозиготной β-талассемией”.

На основании полученных биохимических данных, обследованные больные были разделены на 3 группы. В I-ю группу (6 чел.) вошли больные с сочетанием β-талассемии с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией, во II-ю группу (10 чел.) больные только с наследственной ферментопенической метгемоглобинемией и в III-ю группу (48 чел.) больные с диагнозом гомозиготной β-талассемии.

Следует отметить, что во всех 3-х группах был установлен высокий уровень MtHb: в I группе он был в 16,2 раза выше по сравнению с контрольной группой, при этом отмечено достоверное (p < 0,01) снижение MtHb-R; во II-й группе количество MtHb было в 19,8 раз выше нормы, при достоверном снижении (p < 0,001) активности MtHb-R и в III-й группе уровень MtHb в 3,7 раза был выше нормы при достоверном снижении в 1,4 раза (p < 0,001) активности MtHb-R.

Данные результаты показывают, что во всех группах уровень MtHb был повышен, при этом наиболее высокий уровень MtHb был во II группе. В то же время, в этих обследованных группах установлен низкий уровень активности MtHb-R.

Вышеизложенное показывает, что во II группе устойчивое повышение уровня MtHb и снижение или отсутствие активности MtHb-R связано с наследственным носительством метгемоглобинемии.

В периферической крови гетерозиготных больных по β-талассемии (84 человека, в том числе 64 женщин и 20 мужчин в возрасте от 2 лет до 41 года) часто наблюдали анизо- и пойкилоцитоз, сравнительно редко мишеневидные эритроциты. При этом биохимические показатели крови были следующими: количество HbA2 – 4,9 ± 0,11%, HbF – 1,93 ± 0,15% (табл. 3.). Как видно из представленных результатов при гетерозиготной β-талассемии также наблюдается достоверное повышение количества MtHb в 1,7 раза (p < 0,001) и в 1,5 раза активности MtHb-R (p < 0,001).

Таблица 3

Биохимические показатели крови больных с гетерозиготной β-талассемией (n = 84)

Статистические показатели	Показатели крови			
	MtHb,%	MtHb-R, ед. акт.	HbA2,%	HbF,%
M	2,82	5,46	4,90	1,93
m	0,23	0,05	0,11	0,15
min	0,92	1,95	2,53	0,21
max	20,1	6,1	8	7,5
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
p1	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Примечание. Статистически значимая разница вычислена по W-критерию Уайта: p – с контрольными показателями; p2 – с показателями гомозиготной группы.

Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что при гомозиготном носительстве β-талассемии наблюдается более выраженное достоверное повышение MtHb и снижение MtHb-R, чем при носительстве гетерозиготной β-талассемии. Анализируя полученные данные содержания MtHb и активности MtHb-R, можно предположить, что количественный дисбаланс глобиновых белков в эритроцитах при талассемиях приводит к накоплению в большом количестве активных форм кислорода внутри клетки, которые создают окислительный стресс. При наличии такого окислительного стресса в эритроцитах увеличивается содержание метгемоглобина. Чрезмерное накопление активных форм кислорода, в свою очередь, приводит к окислительному повреждению различных макромолекул эритроцитов, в том числе гемоглобина и мембранных белков.

Литература

1. Гребенев АЛ, Бокерило А, Бурков СГ. Метгемоглобинемия после приема анестезии. *Клиническая фармакология и терапия*, 1993;2:47-48.
2. Ильинская ИН, Токарев ЮН, Беляев ВВ и др. Гетерогенность наследственных метгемоглобинов. I Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. Москва;1979:203.

3. Мовсум-заде КМ, Ахундова АИ, Расулов ЭМ. Сочетание генетически различных эритроцитарных нарушений β -талассемии с аномалиями структур HbS и дефицитом Г-6-ФД. *Известия АН Азербайджанской ССР, Серия Биологических наук*. 1986;1:110-116.
4. Betke K, Merbi H, Schicht J. Estimation of small percentages of fetal hemoglobin. *Nature*. 1959;184:1877-1880.
5. Marengo-Rove AJ. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. *J. Clin. Pathol.* 1965;18:790-792.
6. Black J. Isoelectrofocusing in agarose gel for detection and identification of haemoglobin variants. *Haemoglobin*. 1984;8;2: 117-127.

Corresponding author

Musayev, Mirshahin Azizaga ogli, Laboratory Doctor
 Department of Biochemistry
 Azerbaijan Medical University
 98, Mardanov kardashlari Street
 Baku, 370010
 Tel.: +994124953953
 E-mail: caspar_lab@hotmail.com

Manuscript received April 19, 2010; revised manuscript May 05, 2010

Modificarea indicilor hemodinamici și ai markerilor biochimici în șocul hemoragic experimental resuscitat prin asocierea Difetur-Dextran 70

A. Vişnevschi

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Modifications of Hemodynamic and Biochemical Markers in Experimental Hemorrhagic Shock Resuscitated by the Combination of Difetur-Dextran 70

Hemorrhagic shock influences immune and hemodynamic homeostasis as well as enzymemia. Arterial hypotension during hemorrhagic shock contributes to the development of tissue hypoperfusion leading to cell damage in the main vital organs. An increased level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6 and TNF α) and a decreased level of anti-inflammatory cytokines (IL-10) lead to the development of SIRS. In rats with hemorrhagic shock, the resuscitation by administration of Difetur-Dextran combination leads to a recovery of hemodynamic indices and a significant decrease of pro-inflammatory cytokines. Another effect of Difetur-Dextran combination is to decelerate cells damage expressed by decreased levels of GGTP, GLDH, LDH, CK and pancreatic amylase.

Key words: hemorrhagic shock, Difetur, Dextran, cytokines.

Изменение гемодинамических и биохимических показателей при экспериментальном геморрагическом шоке купированном комбинацией растворов Дифетур-Декстран 70

Геморрагический шок нарушает гемодинамический и иммунный гомеостаз, а также уровень органоспецифических ферментов в крови. Артериальная гипотензия при геморрагическом шоке способствует мальперфузии тканей и развитию клеточных повреждений в жизненно важных органах. Повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL1 α , IL-6 и ФНО α) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10) указывает на развитие системного воспалительного синдрома. Экспериментальная терапия геморрагического шока с применением комбинации растворов Дифетур-Декстран способствует восстановлению гемодинамических показателей и понижению уровня провоспалительных цитокинов в крови. Инфузионная терапия комбинацией Декстран-Дифетур способствует уменьшению клеточных повреждений, что сопровождается понижением в крови уровня GGTP, GLDH, LDH, CK и панкреатической амилазы.

Ключевые слова: геморрагический шок, Дифетур, Декстран, цитокины.

Introducere

Șocul hemoragic (ȘH) este una din cele mai dificile probleme ale medicinei de urgență privind elaborarea unei strategii patogenetice de resuscitare. Actualmente nu este format un concept univoc referitor la strategia de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic [1]. Una din problemele abordate tradițional a managementului șocului hemoragic este direcționată asupra restabilirii perfuziei organelor prin administrarea diferitor soluții pentru resuscitare. Date experimentale și clinice contemporane evidențiază diferite efecte adverse induse de soluțiile utilizate în pro-

cesul de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic [2]. Actualmente, studiile clinico-experimentale sunt orientate spre fortificarea armentariului remediilor farmacologice, utilizat în tratamentul complex al șocului hemoragic în scopul modulării mecanismelor patogenetice ale șocului hemoragic [3].

Administrarea soluțiilor coloidale, care tind să se mențină în compartimentul vascular, este susținută în scopul resuscitării șocului hemoragic. Deoarece soluțiile coloidale se mențin un timp mai îndelungat în spațiul vascular, administrarea acestora, în volume mai mici, la resuscitarea în șocul hemo-