

Случай из практики

УДК 616.41 (470•67)

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ С АЛЬФА-ТАЛАССЕМИЕЙ

Н. Д. Байгишиева^{1*}, кандидат медицинских наук,

Н. В. Багомедова¹, кандидат медицинских наук,

А. А. Байгишиева¹, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367000, Россия, г. Махачкала, ул. Ляхова, д. 15

РЕЗЮМЕ Описаны клинические и лабораторные проявления сочетания гемоглобинопатий: серповидноклеточной анемии (СКА) и альфа-талассемии. Патология наиболее часто встречается среди азербайджанцев, проживающих в Дагестане. Особенностью такого сочетания является менее тяжелое течение СКА. Изучение данной патологии способствует улучшению ее диагностики и повышению качества жизни больных.

Ключевые слова: серповидноклеточная анемия, альфа-талассемия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): pazil59@mail.ru.

Гемоглобинопатии (ГП) – наследственные нарушения в структуре и синтезе гемоглобина (Hb), обычно не наблюдающиеся у здорового человека. Аномальные типы гемоглобина вырабатываются под влиянием мутаций на уровне структурных и регуляторных генов.

Гемоглобин является сложным белком, состоит из двух компонентов: железосодержащего гема (4%) и белка глобина (96%), представленного двумя парами полипептидных цепей (альфа и бета). Различают несколько форм гемоглобина. В крови взрослого человека содержится до 95–98% HbA и примерно 2% малого компонента взрослого гемоглобина (HbA₂). Фетальный гемоглобин HbF в норме встречается только у новорожденных.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно появляется 948 000 новых пар носителей патологии гемоглобина, на которые приходится более 1,7 млн беременностей. Систематический скрининг, особенно среди пар с высоким риском носительства патологических вариантов гемоглобина, мог бы помочь предотвратить или/и уменьшить заболеваемость ГП [9].

В настоящее время известно свыше 600 различных ГП, из которых наибольшее значение имеют СКА, а также альфа- и бета-талассемии.

Серповидноклеточная болезнь (СКБ) – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене. К СКБ относится СКА (го-

мозиготность по аномальному гемоглобину S (HbSS; результат замены валина на глютамин в 6-й позиции бета-глобина), а также другие состояния, развившиеся вследствие сонаследования аномального HbS с иными аномалиями бета-глобина (например, HbE, HbC и др.). Изменение качественных характеристик бета-глобина приводит к нарушению его физико-химических свойств (полимеризация в деокси-форме, утрата растворимости, нарушение сродства к кислороду). Патологическая полимеризация аномального HbS зависит от ряда факторов: его внутриклеточной концентрации, степени деоксигенации гемоглобина, pH среды и содержания HbF в эритроцитах. Полимеры HbS взаимодействуют с эритроцитарной мембраной, меняя нормальную форму клетки на серповидную, что приводит к окклюзии микроциркулярного русла, повреждению сосудов, инфарктам органов, болевым кризам, гемолизу и другим симптомам, ассоциированным с СКБ.

Диагноз СКБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования. Кроме общего анализа крови выполняется биохимический тест на серповидность, электрофорез гемоглобина, высокоэффективная жидкостная хроматография, а также ДНК-исследование глобиновых генов [6]. По мере усложнения диагностической методики возрастает эффективность выявления аномального гемоглобина.

Другим распространенным вариантом наследственных ГП является талассемия, развивающаяся вслед-

ствии снижения синтеза, как минимум, одной полипептидной цепи глобина (бета, альфа, гамма, дельта). Альфа-талассемия является результатом снижения синтеза альфа-полипептидных цепей вследствие делеции одного или нескольких их генов. Тяжесть клинических проявлений талассемии зависит от количества нормального гемоглобина. Гетерозиготы с дефектом одного из четырех альфа-цепочечных генов являются клинически нормальными (бессимптомными носителями), с дефектами двух генов – обнаруживают тенденцию к развитию легкой или умеренной микроцитарной анемии (малая альфа-талассемия). Дефект трех из четырех генов сопровождается формированием тетрамеров, состоящих из избытка бета-цепей (HbH), а у детей – гамма-цепей (Hb Барта). У пациентов с болезнью HbH часто наблюдаются гемолитическая анемия и спленомегалия. Дефект всех четырех генов приводит к внутриутробной гибели плода, поскольку гемоглобин, не содержащий альфа-цепей, не переносит кислород.

Наличие как СКА, так и альфа-талассемии имеют важное значение в развитии ребенка, начиная с внутриутробного периода [7, 8].

Комбинация аномальных гемоглобинов, в частности сочетание СКА с талассемиями, характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом [11] и чаще встречается в азербайджанской популяции Дагестана [1–4].

Сочетание СКА с альфа-талассемией в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, что объясняют повышенным уровнем HbF, характерным для этого сочетания заболеваний. Также считается, что у таких больных образуются гибридные молекулы типа S|6eTa|raMMa, которые снижают возможность полимеризации HbS. Имеет значение и количество HbS в крови больных: гематологические нарушения возникают при уровне HbS выше 38% и обычно отсутствуют при содержании HbS менее 30% [1, 2]. Сочетание с альфа-талассемией может и не вызывать существенных изменений симптоматики СКА [6].

A. Van Enk et al. [5] описали сочетание СКА с альфа-талассемией у двух женщин африканского происхождения. Заболевание протекало доброкачественно, у них неоднократно наступала беременность, которая прошла без осложнений. При проведении электрофореза гемоглобина было выявлено присутствие HbS (у 82–84%), фетального Hb (HbF) (у 12–15%), гемоглобина A (HbA₂) (у 3%) и следы Hb Барта.

Под нашим наблюдением находились 32 больных СКА в сочетании с альфа-талассемией, из них 25 взрослых (18 женщин и 7 мужчин) и 7 детей (5 мальчиков и 2 девочки) в возрасте от 8 до 13 лет. Обследование 10 из 32 больных было проведено в условиях отделения гематологии Государственного бюджетного

учреждения Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница».

Жалобы на боли в суставах присутствовали у 66,7%, в костях нижних конечностей – у 16,7%, в спине и пояснице – у 8,3% пациентов; неспецифические жалобы: реакция на погоду, слабость, головокружение – у 16,7–29,1%. В анамнезе у 15 больных отмечены редкие серповидные кризы. Все обследованные имели астеническое телосложение, 46,2% – бледность кожных покровов, в т. ч. 21,8% – в сочетании с желтушностью. Болезненность костей и суставов при пальпации отмечалась у 9,3%, высокое твердое небо – у 15,6%. Умеренная спленомегалия наблюдалась у 2 больных, гепатомегалия – у 5. На электрокардиограмме у 4 пациентов выявлена синусовая аритмия. У одной больной диагностирован хронический пиелонефрит с нарушением концентрационной функции почек.

Гематологическими критериями сочетания СКА и талассемии являются: HbS < 40%; HbA – 50–55%; HbA₂ – в норме.

Обследованные имели следующую гематологическую картину: Hb – 102 ± 2,9 г/л, эритроциты – 3,95 ± 0,12 × 10¹²/л, гематокрит – 36,4 ± 1,0%, лейкоциты – 5,8 ± 0,67 × 10⁹/л, ретикулоциты – 1,7 ± 0,5%. В мазках периферической крови у всех больных отмечались анизопойкилоцитоз, серповидные и мишеневидные эритроциты, у 6 – микроцитоз, гипохромия.

Метабисульфитная проба (на серповидность) была положительной у всех больных.

Результаты электрофореза гемоглобина: среднее значение HbS – 30,6 ± 0,95%, HbA₂ – 2,17 ± 0,11%, HbF – 1,6 ± 0,12% и HbA – 65,9 ± 1,06%.

Одна из наблюдаемых нами семей представляет чрезвычайный интерес. Пробанд А-ва Г., 38 лет, наблюдалась гематологом ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница» с 19 лет (с 1986 г.). Была обследована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Пациентка болеет с детства, периодически беспокоили боли в левом подреберье. Неоднократно лечилась в стационаре по поводу анемии, постоянно отмечали увеличение селезенки. Больная считает, что эффекта от лечения не было. Детскими инфекциями не болела, отмечает частые простудные заболевания. Менструации – с 20 лет. Имеет трех братьев и одну сестру, у одного из братьев имеется дефект зрения (выявлен микрофтальм). Родители считают себя здоровыми. Отмечает периодически усиливающиеся боли в левом подреберье, в поясничной области слева, в мышцах, костях, общую слабость.

Больная пониженного питания, отстает в физическом развитии. Масса тела – 38,5 кг, рост – 153 см. Кожные покровы бледные, склеры слегка иктеричны.

Со стороны костно-мышечной системы деформаций нет. Над всей поверхностью легких перкуторно определяется легочный звук, при аускультации выслушивается везикулярное дыхание, частота дыхательных движений – 17 в мин. Тоны сердца приглушены, первый тон ослаблен, выслушивается дующий систолический шум по левому контуру сердца во втором, третьем и четвертом межреберьях. Пульс – 100 в минуту, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст.

Язык чистый, влажный. Высокое нёбо. Живот увеличен в размерах, напряжен. Печень увеличена за счет правой доли, край печени выступает из-под края реберной дуги на 4–5 см, плотный. Селезенка увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 14–15 см, болезненна. Стул оформленный, регулярный. Область почек не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Общий анализ крови: Hb – 110 г/л, цветовой показатель – 0,8, эритроциты – $2,93 \times 10^{12}/л$, гипохромия ++, анизоцитоз +++, микроцитоз, значительное количество мишеневидных эритроцитов (рис. 1). Ретикулоциты – 2,2%, гематокрит – 25%. Средний объем эритроцита – 71 фм, средняя толщина – 2,1 мкм, средний диаметр – 6,5 мкм, среднее содержание Hb в эритроците – 27,4 пг. Лейкоциты – $7 \times 10^9/л$; нейтрофилы палочкоядерные – 9%; сегментоядерные – 55%; лимфоциты – 35%, моноциты – 1%. СОЭ – 22 мм/ч. Тромбоциты – $136 \times 10^9/л$.

При метабисульфитной пробе выявлена серповидность (рис. 2).

Биохимический анализ крови: билирубин – 29,9 мкмоль/л, непрямой – 25,6 мкмоль/л, прямой – 4,3 мкмоль/л. Общий белок – 95 г/л. Сывороточное железо – 20 мкмоль/л. Общая железосвязывающая способность сыворотки – 82 мкмоль/л. Мочевина – 3,46 мкмоль/л. АСТ – 0,58 ед. АЛТ – 0,78 ед. IgG –

14,0 МЕ/мл; IgA – 2,1 МЕ/мл; IgM – 1,35 МЕ/мл. Гаптоглобин – 1,0 мг/мл; трансферрин – 2,9 г/л; церулоплазмин – 0,45 г/л; ЦИК – 690 у. е. Ферритин сыворотки крови – 900 мкг/л. HbS – 88,8%, HbF – 11,2%, Hb Барта – следы. Осмотическая резистентность эритроцитов резко положительная (++).

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости: печень увеличена на 4 см, паренхима диффузно уплотнена с точечными кальцификатами, сосудистый рисунок выражен, желчные долевые ходы сохранены, несколько сужены. Желчный пузырь грушевидной формы, крупный малоподвижный, размерами 2,7 x 3 x 9,4 см с плотными отечными стенками, толщиной до 0,6 см. В проекции пузыря – масса эхоплотных включений размерами от 1,3 до 1,8 см. Почки одинаковых размеров: 5,5 x 5,7 x 10,6 см, контуры ровные. Паренхима однородная. Собирательная система (без водной нагрузки) расширена. В проекции чашечек имеются мелкие эхоплотные включения в виде теней и песка. Заключение: «Гепатохолецистит. Желчнокаменная болезнь. Пиелонефрит».

Нами обследованы еще три sibca. У всех троих зарегистрирована положительная метабисульфитная проба, у двоих в эритроцитах обнаружены внутриэритроцитарные включения, у одного – дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и у одного повышен уровень HbA_{2c}.

Семья имеет чрезвычайно сложную генетическую патологию. Пробанд – носитель гена серповидного гемоглобина и аномальных альфа-цепочковых генов. Отец имеет один аномальный альфа-цепочковый ген, аномальный ген по уровню глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и ген серповидного гемоглобина. У матери имеется один аномальный альфа-цепочковый ген, аномальный β^+ ген и ген серповидного гемоглобина. Первый sibc имеет аномальный альфа-цепочковый ген, аномальный β^+ ген и ген серповидного

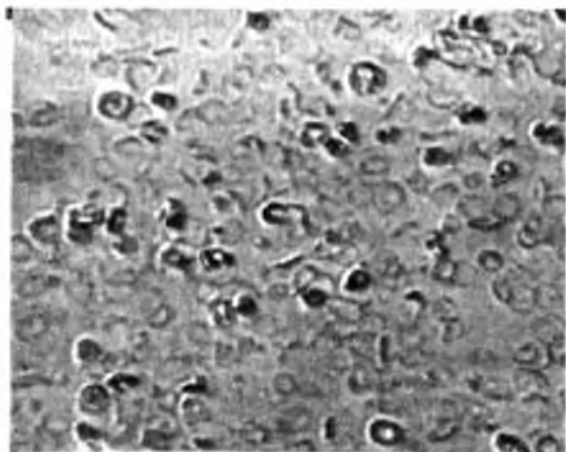


Рис. 1. В мазке крови значительное число мишеневидных клеток, клетки с разрывом и склонностью к серповидности, грушевидные эритроциты. Окуляр 7, объектив 90 (собственный оригинальный препарат)

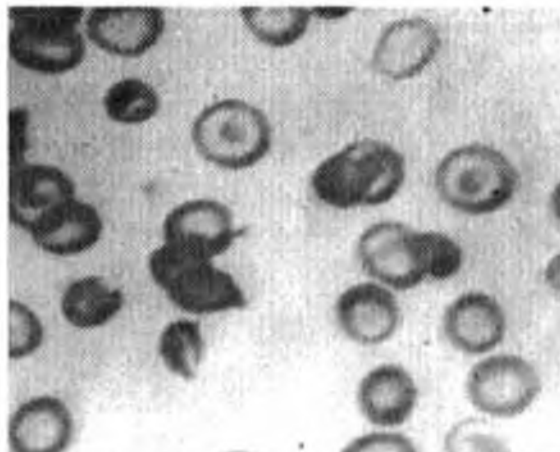


Рис. 2. Серповидность эритроцитов при метабисульфитной пробе. Часть эритроцитов приняла серповидную форму; большая часть осталась нормальной. Окуляр 7, объектив 90 (собственный оригинальный препарат)

гемоглобина. У второго сибса также присутствует аномальный альфа-цепочковый ген, β^+ ген, ген дефицита ГбФДГ и серповидного гемоглобина. Третий сибс имеет аномальный альфа-цепочковый ген и ген серповидного гемоглобина. У пробанда, несмотря на наличие в крови 11,8% HbF, заболевание имеет выраженные проявления. Такие случаи описаны в литературе.

За 60 лет, прошедшие со времени открытия СКБ и талассемии, медицина достигла значительных успехов в диагностике и лечении этого заболевания (применяются трансплантация костного мозга, стволовых клеток, прямое исправление молекулярного дефекта гена) и наметила пути к ее полному излечению. Эти успехи привели к улучшению качества жизни больных и увеличению продолжительности их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамов, И. А. Серповидноклеточная болезнь / И. А. Шамов, Н. Ч. Байгишиева. – Махачкала : ИПЦ ДГМА, 2006. – 157 с.
2. Шамов, И. А. Фетальный гемоглобин у новорожденных различных этнических групп Дагестанской популяции / И. А. Шамов, Ш. Н. Мусаева, Л. М. Гусейнова // Педиатрия. – 2004. – № 6. – С. 95–96.
3. Moyano, M. Erythrocyte defect and parasitemia density in patients with Plasmodium falciparum malaria in Buenaventura, Colombia / M. Moyano, F. Mendez // Rev. Panam. Salud. Publica. – 2005. – Vol. 18(1). – P. 25–32.
4. Shamov, I. A. Serpovidnokletochnaya bolezn / I. A. Shamov, N. Ch. Baygishiyeva. – Saarbrücken : Palmarim academic publication, 2012. – P. 145.
5. Benign obstetric history in women with sickle cell anaemia associated with alpha-thalassemia / A. Van Enk [et al.] // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 4. – P. 70–74.
6. Viprakasit, V. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia / V. Viprakasit, S. Ekwattanakit // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2018. – Apr; 32(2). – P. 193–211.
7. Гараева, С. З. Генетический скрининг наследственных гемоглобинопатий у новорождённых с задержкой внутриутробного развития / С. З. Гараева // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 8(158). – С. 25–29.
8. Кочерга, З. Р. Нестабильность генома у новорожденных с задержкой внутриутробного развития различных экологических районов Прикарпатья / З. Р. Кочерга // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-6. – С. 1019–1023.
9. Гемоглобинопатии среди взрослых жителей Саудовской Аравии в городе Таиф / Х. А. Дахлави, Р. Г. Заини, О. М. Замзами, А. Ф. Альхумьяни // Гематология и трансфузиология. – 2018. – № 63(2). – С. 159–165.
10. Alpha-Thalassemia in North Morocco: Prevalence and Molecular Spectrum / A. Laghmich [et al.] // BioMed Research International. – 2019. – Vol. Article ID 2080352. – 7 p.
11. Influence of alpha thalassemia on clinical and laboratory parameters among nigerian children with sickle cell anemia / O. S. Olatunya, D. M. Albuquerque, A. Adekile, F. F. Costa // J. of Clinical Laboratory Analysis. – 2018. – Vol. 33(2). – P. 22656.
12. Next-Generation Sequencing Improves Molecular Epidemiological Characterization of Thalassemia in Chenzhou Region, P. R. China / Haoqing Zhang [et al.] // J. of Clinical Laboratory Analysis. – 2019. – Feb. 27. – P. 22845.

PHENOTYPICAL MANIFESTATIONS OF CRESCENTCELL ANEMIA AND ALPHA-THALASSEMIA COMBINATION

N. D. Baygishiyeva, N. V. Bagomedova, A. A. Baygishiyeva

Abstract. Clinical and laboratory manifestations of hemoglobinopathies: crescentcell anemia (CCA) and alpha-thalassemia are described. This pathology is frequently revealed in Azerbaijanians who live in Daghestan. The peculiarity of such combination is less severe course of CCA. Studying of this pathology promotes the diagnose improvement and increase the quality of life in such patients.

Key words: crescentcell anemia, alpha-thalassemia.