

© Л. Ю. БИГАЕВА, С. В. КОЛОДЕЙ, 2012

УДК 616.155.194.125-074

Л. Ю. Бигаева, С. В. Колодей

## ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ГОМОЗИГОТНОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ У БОЛЬНОЙ В ВОЗРАСТЕ 27 ЛЕТ

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

*Приведенный пример из клинической практики интересен тем, что гомозиготная бета-талассемия была впервые диагностирована у больной уже в зрелом возрасте ввиду отсутствия характерной для данного заболевания манифестной клинической картины.*

Ключевые слова: гомозиготная бета-талассемия, легкое течение

*L. Yu. Bighayeva, S.V. Kolodey*

### THE PRIMARY DIAGNOSTICS OF HOMOZYGOTIC BETA-THALASSEMIA IN FEMALE PATIENT AGED 27

*The article provides an example from clinical practice concerning the case when homozygotic beta-thalassemia was primarily diagnosed in female patient only in mature age because of lacking of manifesting clinical picture typical for this disease.*

Key words: homozygotic beta-thalassemia, mild course of disease

**Введение.** Талассемии – это гетерогенная группа заболеваний крови, относящихся к количественным гемоглобинопатиям, при которых наблюдается уменьшение или полное отсутствие синтеза глобиновых цепей, входящих в состав молекулы гемоглобина человека (HbA, HbF и HbA<sub>2</sub>). В основе бета-талассемии лежит наследственное угнетение синтеза цепей, входящих в состав HbA. Бета-талассемия является одним из самых распространенных наследственных заболеваний, встречается в Южной Европе, особенно часто в странах Средиземноморья. На территории бывшего СССР бета-талассемия имеет широкое распространение в республиках Закавказья и Средней Азии. В Грузии и Армении носительство составляет около 3% [4, 6, 7]. Патогенез талассемий заключается в нарушении синтеза нормального гемоглобина из-за избыточного количества свободных α- или β-цепей гемоглобина, что ведет к развитию микроцитарной гипохромной анемии. Избыточные α-цепи при гомозиготной бета-талассемии быстро преципитируют и образуют нерастворимые включения в нормобластах костного мозга, разрушая их, что приводит к развитию неэффективного эритропоэза и гиперплазии костного мозга. Преципитаты в ретикулоцитах и зрелых эритроцитах удаляются в селезенке, при этом повреждается мембрана эритроцита и повышается ее проницаемость для катионов, в результате сокращается продолжительность жизни эритроцитов и развивается гемолиз. Выраженная эритроидная гиперплазия является основной причиной избыточного кроветворения в костях, что вызывает их деформацию. Нередко очаги красного кроветворения обнаруживаются в печени и селезенке. Неэффективный эритропоэз индуцирует повышенное всасывание железа, что приводит к патологической перегрузке организма железом.

Основные клинические признаки заболевания: микроцитарная гипохромная анемия, задержка в физическом и половом развитии, гепатоспленомегалия, изменение костей черепа, перегрузка железом [8, 9]. Большая форма бета-талассемии, или анемия Кули – это тяжелая форма прогрессирующей гемолитической анемии, требующая постоянных гемотрансфузий. Клинические проявления данной формы талассемии становятся

заметными с 1-го года жизни ребенка и вначале не имеют специфических черт: отставание в массе, бледность кожных покровов, умеренная анемия, приступы лихорадки. Однако к концу 2-го года жизни ярко проявляются признаки тяжелой гемолитической анемии, неэффективного эритропоэза и спленомегалии. Резкая гиперплазия красного ростка костного мозга является причиной нарушения скелета.

Промежуточная форма бета-талассемии по симптоматике сходна с большой бета-талассемией, но все симптомы выражены значительно слабее. Такие больные доживают до зрелого возраста и могут иметь потомство. Клинические проявления гемосидероза выражены значительно меньше и появляются на 10–20 лет позже, чем при большой талассемии. Основной причиной смерти этих больных является сердечная недостаточность. Клинические проявления малой формы бета-талассемии весьма незначительные [2, 6, 7]. Больные жалуются на быструю утомляемость, слабость после физической нагрузки, снижение содержания гемоглобина во время интеркуррентных заболеваний. Часто наблюдается незначительное увеличение селезенки, небольшая билирубинемия (за счет непрямой фракции). У женщин вышеперечисленные симптомы порой проявляются только во время беременности. Клиническое значение этой формы талассемии в том, что она утяжеляет течение острых и хронических заболеваний, беременности и часто сопровождается дефицитом фолиевой кислоты [6, 8]. Минимальная форма бета-талассемии – это бессимптомное носительство гена талассемии, диагностируется только лабораторными методами (наиболее достоверным является ДНК-тест) [6]. Диагноз талассемии следует предполагать при наличии у больного микроцитарной гипохромной анемии при нормальном или повышенном уровне сывороточного железа [1]. Для всех форм талассемии характерно снижение количественных эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в одном эритроците (MCHC). Нормальный или несколько повышенный уровень ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) обычно отмечается у гетерозигот по гену бета-талассемии, у гомозигот этот показатель значительно выше нормы [3, 5]. Содержание гемоглобина при большой талассемии не превышает 40–50 г/л, при промежуточной – колеблется в пределах 60–80 г/л, при малой и минимальной форме в пределах 90–120 г/л. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена, 100% гемолиз наступает в 0,25–0,15% растворе NaCl, в редких случаях – только в дистиллированной воде. При биохимическом исследовании выделяют непрямую

Для корреспонденции:

Бигаева Луиза Юсуфовна, аспирант каф. гематологии и интенсивной терапии

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4

Телефон: 612-43-32

E-mail: luizabig@mail.ru

гипербилирубинемии, нормальный или повышенный уровень сывороточного железа в сочетании со снижением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и относительно высоким уровнем ферритина. Основным диагностическим признаком бета-талассемии является количественное изменение малых фракций гемоглобина. Уровень HbA<sub>2</sub> у гомозигот может быть низким, нормальным или повышенным, но отношение HbA<sub>2</sub>:HbA всегда больше, чем 1:40, уровень фетального гемоглобина обычно превышает 60%, в некоторых случаях он составляет 90–95%. У гетерозигот HbA<sub>2</sub> составляет 4–8% от общего гемоглобина. Наиболее достоверным методом диагностики талассемии на сегодняшний день является исследование ДНК глобиновых генов гемоглобина, что позволяет точно установить генетическую природу заболевания [6–9]. Общеизвестно, что гомозиготная бета-талассемия проявляется резко выражены. Гомозиготная бета-талассемия является фатальным заболеванием детства, и больные редко доживают до 16 лет [8, 9].

**Материалы и методы.** Приводим необычный клинический случай гомозиготной бета-талассемии с легким течением.

**Б о л ь н а я Г.,** 27 лет, этническая грузинка, была направлена в ГНЦ РАМН на дообследование с предварительным диагнозом: наследственная микросфероцитарная анемия, спленомегалия. Из анамнеза известно, что снижение уровня гемоглобина впервые выявили в детстве и диагностировали железодефицитную анемию. Периодически проводилась терапия препаратами железа без контроля динамики содержания гемоглобина. В возрасте 26 лет при УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия. На момент осмотра предъявляла жалобы на быструю утомляемость, одышку при небольшой физической нагрузке, периодическую желтушность склер. Объективно: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, чистые, склеры субиктеричны. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких – везикулярное дыхание. Сердечные тоны звучные, ритм правильный, на верхушке прослушивается систолический шум функционального характера. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка увеличена на 7 см ниже реберной дуги. Больной были проведены исследования:

- общий анализ крови (на гематологическом анализаторе Micros 18 OT) с определением количественных эритроцитарных показателей и изучением гистограммы эритроцитов;
- исследование морфологии эритроцитов в окрашенном мазке крови;
- определение количества ретикулоцитов при суправитальной окраске бриллиантовым крезиловым синим;
- определение осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) скрининговым методом в 0,35% растворе NaCl (норма 90–100% гемолиз) и 0,5% растворе NaCl (норма 0–5% гемолиз);
- электрофорез Hb на ацетатцеллюлозных пленках при рН 8,6;
- количественное определение HbF по Бетке (норма до 2%);
- количественное определение HbA<sub>2</sub> методом элюирования (норма 3,5%);
- определение билирубина крови (общий и непрямой) и исследование обмена Fe (сывороточное Fe, ОЖСС, ферритин);
- определение ДНК путем прямого секвенирования ПЦР-фрагментов бета-глобинового гена.

**Результаты и обсуждение.** В общем анализе крови наблюдались следующие изменения: лейкоциты  $-5,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоциты  $-28,6\%$ , средние клетки  $-6,9\%$ , гранулоциты  $-64,5\%$ ; эритроциты  $-3,46 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин  $-87 \text{ г/л}$ ; гематокрит  $-26,6\%$ ; MCV  $-77 \text{ фл}$ ; MCH  $-25,2 \text{ пг}$ ; MCHC  $-328 \text{ г/л}$ ; КВЦ  $-23,9\%$ ; тромбоциты  $-267 \cdot 10^9/\text{л}$ ; тромбоциты 234%; средний объем тромбоцитов  $-9,3 \text{ фл}$ ; ширина распределения тромбоцитов по объему  $-20,4\%$ . Морфология эритроцитов характеризовалась

гипохромией, микроцитозом, «мишеневидностью». Отмечался анизоцитоз, пойкилоцитоз, нормобластоз и ретикулоцитоз (2,2%). В биохимическом анализе крови выявлена гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин 38,8 мкмоль/л, непрямой билирубин 34,1 мкмоль/л), сывороточное железо 28,1 мкмоль/л, ОЖСС 43,7 мкмоль/л, ферритин сыворотки 75 мкг/л; ОРЭ 37,5%; HbF 97,0%, HbA<sub>2</sub> 2,96%.

При анализе эритроцитарных показателей было выявлено незначительное снижение MCV и MCH, нормальный уровень MCHC и высокий показатель RDW. Однако, как известно, для микросфероцитоза является характерным значительное увеличение MCHC при нормальном или незначительно сниженном MCV. При определении ОРЭ у больной выявили увеличение данного показателя – в 0,35% растворе NaCl гемолиз составил 37,5%. Такое повышение ОРЭ наблюдается при бета-талассемии, железодефицитной анемии и патологии печени. Уровень сывороточного железа у больной был нормальным. В соответствии с этим провели исследование малых фракций гемоглобина для исключения гемоглобинопатии. Результаты анализа показали полное отсутствие HbA, гемоглобин был представлен HbF (97,0%) и незначительно HbA<sub>2</sub> (2,96%).

Учитывая относительно легкое течение заболевания, мы предположили, что больная является носителем гомозиготной мутации гена наследственного персистенции фетального гемоглобина (НПФГ) или носителем двух мутаций: гена НПФГ и гена бета-талассемии. В соответствии с этим были обследованы родители больной. У отца и матери выявлено снижение MCV, MCH, MCHC при нормальном показателе RDW, что наиболее характерно для гетерозиготных носителей гена бета-талассемии. Исследуя малые фракции гемоглобина, выявили повышение этих показателей у обоих родителей (мать – HbF  $-3,65\%$ , HbA<sub>2</sub>  $-5,06\%$ ; отец – HbF  $-2,75\%$ , HbA<sub>2</sub>  $-6,04\%$ ), что подтвердило наличие у родителей гетерозиготной бета-талассемии. В связи с полученными данными нами было высказано предположение, что больная Г. является носителем гомозиготной мутации гена бета-талассемии. Однако фенотипические проявления не соответствовали данному генотипу, в связи с чем проведено исследование ДНК бета-цепей Hb с помощью прямого секвенирования ПЦР-фрагментов бета-глобинового гена (лаборатория генной инженерии ГНЦ РАМН). Результаты исследования показали, что больная является гомозиготным носителем бета-талассемической мутации СД8 (-AA).

**Заключение.** Гомозиготность по выявленному генетическому дефекту ассоциируется, как правило, с тяжелой формой заболевания, однако в описанном выше наблюдении клиническая картина соответствовала промежуточной форме бета-талассемии, которая не требует частых гемотрансфузий. Таким образом, гомозиготная мутация гена бета-талассемии в редких случаях может ассоциироваться с нетяжелым клиническим течением заболевания. В перспективе у данной больной планируется проведение спленэктомии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева Е. А., Луценко И. Н., Идельсон Л. И., Пивник А. В. Аномальные гемоглобины человека / Россия, Средняя Азия, Закавказье. – М., 1993.
2. Ахундова А. М. Талассемии. – Баку, 1972.
3. Луговская С. А., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. – М., 2008.
4. Местиаишвили И. Г., Зедгенидзе И. Ш., Абдуцелишвили М. Г. и др. // Пробл. гематол. – 1973. – № 11. – С. 37–40.
5. Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. – М., 2004.
6. Токарев Ю. Н. // Тер. арх. – 1988. – № 5. – С. 62.
7. Троицкая О. В., Юшкова Н. М., Волкова Н. В. Гемоглобинопатии. – М., 1995.
8. Tokarev J. N., Kulagin M. N., Kolodey S. V. // Sov. Med. Rev. C. Haemat. – 1990. – Vol. 28. – P. 137.
9. Weatherall D. J. // Meth. Haematol. – 1983. – Vol. 6.

Поступила 24.03.11