

Случай гемоглобинопатии E

Ю.И. Кунаков¹, В.В. Тыренко¹, Н.С. Галомзик¹, В.П. Пашкова², В.А. Качнов¹, А.Г. Максимов¹

¹Кафедра факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²СПБ ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург

Контакты: Андрей Геннадиевич Максимов 9750230@gmail.com

Аномальные нестабильные гемоглобины (Hb) широко распространены в определенных географических зонах (Hb S, Hb C, Hb E, Hb D). Клинические проявления у носителей аномальных гемоглобинов могут отсутствовать или быть выраженными в виде тяжелой гемолитической анемии с высокой летальностью. В статье описан случай сочетания Hb E с эритроцитозом, что вызвало определенные трудности в диагностике заболевания.

Ключевые слова: гемоглобинопатии, гомозиготное и гетерозиготное носительство, Hb E ($\alpha_2\beta_2^{26\text{glu}\rightarrow\text{his}}$)

The case of hemoglobinopathy E

Yu. I. Kunakov¹, V. V. Tyrenko¹, N. S. Galomzik¹, V. P. Pashkova², V. A. Kachnov¹, A. G. Maximov¹

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg;

²Saint Petersburg State Budget Institution of Health Consultative and Diagnostic Center for Children

Abnormal unstable hemoglobins are common in certain geographic areas (Hb S, Hb C, Hb E, Hb D). The clinical manifestations in carriers of abnormal hemoglobins may be absent or expressed in the form of severe hemolytic anemia with high mortality. The article describes the case with the combination of Hb E and erythrocytosis, which caused some difficulties in the diagnosis of disease.

Key words: hemoglobinopathies, homozygous and heterozygous carriage, Hb E ($\alpha_2\beta_2^{26\text{glu}\rightarrow\text{his}}$)

Заболевания, связанные с наследственным нарушением синтеза гемоглобина, относят к гемоглобинопатиям. Они делятся на качественные (структурные) и количественные формы.

Качественные гемоглобинопатии (гемоглобинопатии S, C, D, E, носительство нестабильных гемоглобинов и гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду и др.) сопровождаются изменениями первичной структуры молекулы гемоглобина; при них могут нарушаться стабильность и функции гемоглобина.

При количественных гемоглобинопатиях (талассемии и др.) структура гемоглобина бывает нормальной, и лишь снижается количество тех или иных цепей глобина.

Гемоглобинопатии являются наиболее распространенными моногенными наследственными заболеваниями. По данным ВОЗ, на земном шаре насчитывается около 240 млн человек, страдающих как структурными (качественными), так и количественными (талассемии) гемоглобинопатиями. Ежегодно в мире рождаются и умирают 200 000 больных детей [1].

Гемоглобин E впервые был обнаружен в 1954 г. у жителей Таиланда. В дальнейшем было выявлено его широкое распространение среди жителей ряда стран Юго-Восточной Азии: Камбоджи, Лаоса, Бирмы, Индонезии. По данным ВОЗ, прогнозируется появление до 100 000 новых случаев гемоглобинопатии E в Таиланде в ближайшие десятилетия [2]. Имеются сообще-

ния о случаях Hb E в Таджикистане. В настоящее время полностью расшифрованы место и характер аминокислотного замещения для аномального гемоглобина E. Это изменение отражено в формуле: Hb E ($\alpha_2\beta_2^{26\text{glu}\rightarrow\text{his}}$). В результате точечной мутации (замена глутаминовой кислоты на лизин в 26-м положении), помимо появления аномального гемоглобина (Hb E), появился дополнительный сплайсинговый сайт, в результате количество синтезируемого глобина снижено, что клинически имеет талассемические проявления.

Гетерозиготное носительство (Hb AE) не сопровождается клиническими проявлениями. У гомозигот (Hb EE) обычно отмечается легкая гемолитическая анемия с выраженной мишеневидностью эритроцитов и увеличением размеров селезенки. Иногда наблюдают умеренный эритроцитоз. Диагноз подтверждается электрофорезом гемоглобина, с помощью которого выявляется наличие Hb E, имеющего подвижность, близкую к Hb A₂, и небольшое повышение Hb F.

Двойное гетерозиготное состояние Hb E/ β -талассемия — проявляется клиникой, напоминающей анемию Кули с тяжелой гемолитической анемией, микроцитозом, гипохромией и мишеневидностью эритроцитов, ретикулоцитозом, нормобластозом, базофильной пунктацией эритроцитов, повышением их осмотической резистентности, спленомегалией. Изредка отмечается более благоприятное течение. При электрофоретическом исследовании находят Hb E и увеличение содержания Hb F [3].

Таким образом, наиболее прогностически неблагоприятный вариант гемоглобинопатии E — это гомозиготное или компаунд-гетерозиготное состояние Hb E/ β -талассемия, при котором часто требуется проведение гемозаместительной терапии [4]. Связанные с этим заболеванием клинические проявления различаются по степени тяжести — от проявлений, характерных для промежуточной талассемии, до трансфузионно-зависимой большой талассемии. Причины такой вариабельности установлены только частично, так как у больных с вроде бы идентичными генотипами обнаруживаются очень разные по степени тяжести клинические проявления.

Патогенез Hb E/ β -талассемии является комплексным процессом. Сюда входят и неэффективный эритропоэз, апоптоз, оксидативный стресс, которые приводят к снижению продолжительности жизни эритроцитов [5].

В тяжелых случаях возможны летальные исходы, которые, как правило, обусловлены сердечно-легочными заболеваниями. Возможно развитие кардиомиопатии у пациентов с постоянной гемозаместительной терапией, обусловленной развитием гемосидероза. У пациентов, не получающих постоянной гемозаместительной терапии, часто развивается легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Возможно развитие тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти [6, 7].

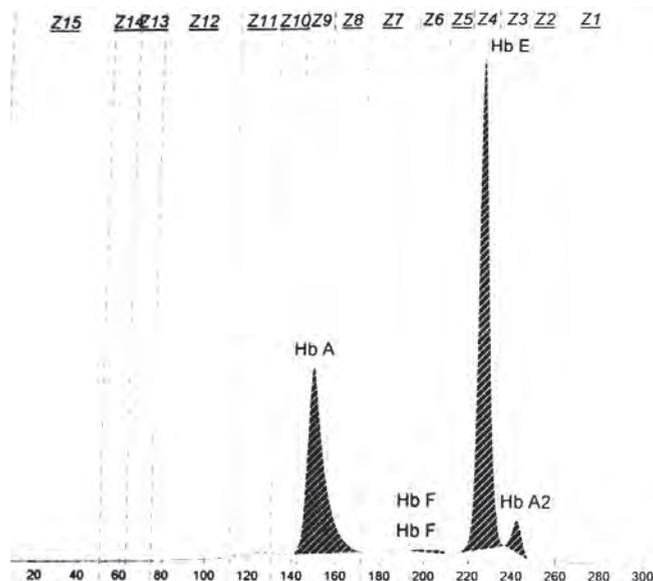
Приводим наше клиническое наблюдение.

У мужчины 30 лет, камбоджийца по национальности, студента, при медицинском обследовании в поликлинике было выявлено повышение числа эритроцитов до $6,67 \times 10^{12}/л$. В связи с чем для уточнения диагноза пациент был направлен на консультацию к гематологу в клинику факультетской терапии. При осмотре предъявлял жалобы на общую слабость, слабость в ногах, периодические головные боли, судороги в икроножных мышцах. Дополнительно из анамнеза удалось выяснить, что родился в Камбодже, до приезда в Санкт-Петербург проживал в Таиланде. В 2001 г. переболел малярией. С 2009 г. отмечает частые простудные заболевания. Чем болели родственники — не знает.

При физикальном обследовании общее состояние удовлетворительное, питается хорошо. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система развита хорошо. Пульс 68 ударов в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., тоны сердца звучные. В легких дыхание везикулярное. Язык обложен беловатосерым налетом, живот мягкий, при пальпации отмечается небольшая болезненность в правом подреберье. Печень и селезенка не пальпируются.

Результаты исследований

Общеклинический анализ крови: Hb — 134 г/л, эритроциты — $6,25 \times 10^{12}/л$, MCH — 21,5 пг, MCV — 63,2 фл, ретикулоциты — 46 %, MCHC — 339 г/л, анизоцитоз



Электрофорез фракций гемоглобина у больного

(1–2), гипохромия, пойкилоцитоз (мишеневидные эритроциты, микросфероциты), полихроматофилия — 2, лейкоциты — $8,9 \times 10^9/л$, тромбоциты — $315 \times 10^9/л$, СОЭ — 2 мм/час.

При капиллярном электрофорезе на аппарате Миникап выявлена фракция Hb E (рисунок).

В таблице представлены фракции гемоглобина больного.

Фракции гемоглобина больного

Название теста	Результат	Ед. измерения	Норма
Гемоглобин А	35,1	%	96–99
Гемоглобин А ₂	3,5	%	1–3
Гемоглобин F	0,6	%	0–2
Гемоглобин E	60,8	%	
Гемоглобин S	0	%	

Биохимический анализ крови: холестерин — 3,74 ммоль/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, билирубин — 16,4 мкмоль/л, альбумин — 48,6 г/л, АЛТ — 44 U/l, АСТ — 31 U/l, Са — 2,38 мкмоль/л, фосфор — 1,08 ммоль/л, железо — 13,86 мкмоль/л, креатинин — 94,5 мкмоль/л, мочевины — 5,2 ммоль/л, протромбиновый индекс — 110 %, фибриноген — 2,28 г/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — перегиб желчного пузыря в области шейки, селезенка 107 × 45 мм. Электрокардиограмма — вариант нормы. При рентгенографии органов грудной полости патологических изменений не выявлено. Фиброгастродуоденоскопия — признаки антрального гастрита, бульбита.

В результате клинического обследования установлен диагноз гемоглобинопатии E со вторичным эритроцитозом.

зом. Больному даны рекомендации избегать подъемов на высоту (в условиях гипоксии возможен гемолиз эритроцитов) и проходить диспансерно-динамическое наблюдение у терапевта и гематолога в поликлинике.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес для гематологов в связи с тем, что у больного с повышенным числом эритроцитов выявлена редкая форма гемоглинопатии. Обычно клиницист предполагает диагноз гемоглинопатии у больного с ане-

мией. Однако по данным литературы, при гемоглинопатии с высокой аффинностью к кислороду (как в случае с гемоглинопатией E) при многих талассемических синдромах наблюдается повышение числа эритроцитов в периферической крови [1, 8]. В данном случае наличие увеличенного количества эритроцитов и выраженная мишеневидность эритроцитов позволили заподозрить у больного гемоглинопатию и назначить необходимое обследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология детского возраста: руководство для врачей. Под ред. Н.А. Алексеева. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 191–206.
2. Weatherall D.J. Thalassemia: the long road from bedside to genome. *Nat Rev Genet* 2004;8:625–31.
3. Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Г.В. Гемолитические анемии. М.: Медицина, 1975. С. 131–132.
4. Fucharoen S., Winichagoon P. Clinical and hematologic aspects of hemoglobin E beta-: thalassemia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:106–12.
5. Pootrakul P., Sirankapracha P., Hemsorach S. et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia. *Blood* 2000;96:2606–12.
6. Winichagoon P., Fucharoen S., Chen P. et al. Genetic factors affecting clinical severity in beta-thalassemia syndromes. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:573–80.
7. Panigrahi I., Agarwal S., Gupta T. et al. Hemoglobin E-beta thalassemia: factors affecting phenotype. *Indian Pediatr* 2005;42:357–62.
8. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Мельниченко В.Я. Анемии: руководство по диагностике и лечению. М.: 2012. 350 с.