

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

К ВОПРОСУ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Г.Д. КУЗЬМИН, О.В. ТРОИЦКАЯ, Т.И. МАНСУР, В.И. КУЗНЕЦОВ,
А.Н. МАСЛОВАКафедра общей врачебной практики РУДН. Москва. 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.8.
Медицинский факультет

Серповидноклеточное заболевание – наиболее распространённое и клинически значимое заболевание из наследственных гемолитических анемий, встречающихся в странах жаркого климата. Интеграция современного мира и растущие миграционные процессы делают данное заболевание ещё более актуальным. В основе клинических проявлений заболевания лежат два основных патологических процесса: гемолиз и тромбоз, обусловленные наличием и свойствами аномального гемоглобина S. Тромбозы встречаются в сосудах различных органов, с чем связано разнообразие клинических проявлений заболевания.

Среди наследственных гемолитических анемий важное место занимают гемоглобинопатии, связанные с наличием аномальных гемоглобинов, так называемые качественные гемоглобинопатии. Среди них особое клиническое значение имеют заболевания, связанные с наличием аномального гемоглобина S (HbS) – серповидноклеточные заболевания (СКЗ): серповидноклеточная анемия (HbSS), сочетание HbS с талассемиями и другими аномальными гемоглобинами (гемоглобиноз SC и др.) и серповидноклеточная аномалия (HbAS) [2,3,9,10].

В основе патологии СКЗ лежит свойство HbS в условиях гипоксии выпадать в осадок в эритроцитах, придавая им серповидную форму. Срок жизни таких эритроцитов короче обычного и составляет 15-20 дней, что приводит к гемолитической анемии различной степени тяжести, которая зависит от процентного содержания HbS. Серповидные эритроциты ригидны. Серповидная форма и ригидность затрудняют движение эритроцитов по микроциркуляторному руслу, и, повышая вязкость крови, приводят к формированию стазов и тромбозов. Возможно развитие тромбозов и инфарктов в различных органах и тканях, отсюда разнообразие клинической картины СКЗ [1,2,4,9].

Течение СКЗ характеризуется кризами. Существуют два основных типа кризов: болевой, или тромботический, и анемический. Среди болевых выделяют «ревматоидные» и абдоминальные. Анемические кризы бывают гемолитическими, апластическими и секвестрационными, иногда приводящими к летальному исходу [1,2,3].

Наиболее значимым и прогностически серьёзным заболеванием в структуре СКЗ является серповидноклеточная анемия (СКА). По данным ВОЗ, около 1% всех детей тропической Африки больны СКА [8].

СКА – гомозиготное состояние по HbS. Впервые найдено у молодого жителя Антильских островов и описано в 1910 году американским врачом Херриком. В 1949 году Нил показал наследственный характер заболевания, а в 1956 году Ингрэм установил отличие структуры HbA от HbS, заключающееся в замене глутаминовой аминокислоты в 6-м положении бета-цепи на валин [2,4].

СКА – тяжёлое, прогрессирующее заболевание, характеризующееся местными нарушениями микроциркуляции с тромбообразованием и хронической гемолитической анемией, ведущей к гиперплазии костного мозга и изменению костей скелета и черепа. У детей заболевание проявляется не сразу благодаря наличию фетального гемоглобина, тормозящего серпообразование эритроцитов. Первые симптомы появляются к 3-5-му месяцу жизни. В течении СКА выделяют 3 периода: первый с 5-6 месяцев до 2-3 лет, второй с 3 лет до 10, третий – старше 10 лет [1,2,3,5].

В первом периоде заболевания на первый план выступают поражения костно-суставной системы, характеризующиеся hand-foot-синдромом, проявляющимся болезненной припухлостью стоп, кистей, суставов, ограничением подвижности последних, нередко отмечаются асептические некрозы головок бедренной, плечевой и локтевой кос-

тей, а при присоединении инфекции - развитие остеомиелита, возможны лёгочные инфаркты, проявляющиеся болью в грудной клетке, одышкой, кровохарканьем [1,2,3,5,7]. На фоне инфекционного процесса могут развиваться гемолитические кризы, характеризующиеся снижением гемоглобина, эритроцитов, гемокрита, повышением температуры и желтухой. Гемолитические кризы часто повторяются и являются частой причиной смерти в этом периоде [1,2,4,7]. В некоторых случаях встречаются апластические анемические кризы, чаще всего они отмечаются при инфекционных заболеваниях, характеризуются резким ухудшением общего состояния, головокружением, возможно развитие симптомов сердечной недостаточности. В картине крови отмечается панцитопения, связанная с аплазией костного мозга [1,2,4].

Возможны секвестрационные кризы, как правило, развивающиеся при пневмониях и характеризующиеся накоплением крови в селезёнке и печени и увеличением этих органов в объёме, что сопровождается сильными болями в животе, заставляющими ребёнка принять вынужденное положение, подтянув ноги к животу. Возможно развитие желтухи. Кризы могут сопровождаться коллапсом, который является одной из частых причин гибели детей в этом периоде заболевания [1,2,3,4,5].

Одним из основных проявлений второго периода является хроническая гемолитическая анемия, характеризующаяся бледностью, желтушностью, астенизацией, гиперплазией костного мозга, приводящей к изменениям в костях скелета и черепа, придающей больному характерный вид: тонкие, удлинённые верхние и нижние конечности, искривление позвоночника, «башенный» череп, монголоидный тип лица; увеличение объёма живота за счёт гиперплазии селезёнки и печени, а также повторных инфарктов и вторичного гемохроматоза. Камни желчного пузыря являются одним из частых осложнений при СКА [2,6,9].

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявляется тахикардия, увеличение границ сердца, систолический шум на верхушке сердца, при выраженной анемии – «шум волчка» на яремной вене. На ЭКГ может быть зафиксирована инверсия зубца Т, снижение сегмента ST, связанные с ишемией миокарда. В тяжёлых случаях возможно развитие сердечной недостаточности вследствие гемосидероза, хронической ишемии миокарда, приводящей к кардиодистрофии, лёгочной гипертензии [2,4].

В этом периоде отмечаются также абдоминальные кризы, связанные с тромбозом мезентериальных сосудов и проявляющиеся внезапным началом сильных болей в животе, которые в тяжёлых случаях ведут к развитию болевого шока, являющегося одной из причин летального исхода в этом периоде заболевания. Помимо болей отмечается задержка стула, повышенное газообразование, лихорадка, гипотония [1,2,4,6]. Нарушение микроциркуляции с формированием тромбозов в печени может приводить к картине гепатита, возможно вторичное поражение печени в связи с холангитом и калькулёзным холециститом. Усиленный гемолиз может приводить к развитию вторичного гемохроматоза печени. Иногда, при длительном течении СКА вышеперечисленные состояния ведут к циррозу печени [1,4].

Отмечаются инфаркты почек, проявляющиеся гематурией, иногда приводящей к железодефицитной анемии. Повторные инфаркты могут осложниться развитием почечной недостаточности [1,2,4].

Встречаются неврологические нарушения различной степени тяжести от лёгкой (головокружение, головная боль, эмоциональная лабильность) до тяжёлой (нарушения сознания, судороги, парезы, параличи конечностей, черепно-мозговых нервов и др.) [1,4].

Описаны кровоизлияния в стекловидное тело, сетчатку, её отслойка, слепота [1,4].

Характерной чертой СКА являются трофические язвы нижней трети голени, чаще с медиальной стороны, резистентные к местной терапии [4].

Для периферической картины крови СКА характерна нормоцитарная и нормохромная анемия, гемоглобин в среднем составляет от 60 до 80 г/л, эритроциты – от 2×10^{12} /л до 3×10^{12} /л. При анемических кризах количество гемоглобина и эритроцитов снижается.

Ретикулациты составляют от 5 до 15%. Отмечается лейкоцитоз. В мазках крови – анизопойкилоцитоз, полихроматофилия, некоторое число серповидных, мишеневидных эритроцитов и нормобласты. Осмотическая резистентность эритроцитов нормальная или повышенная. Механическая ломкость повышенная. В костном мозге имеется резко выраженная эритроидная гиперплазия [1,2,4].

В третьем периоде, как правило, больные страдают гемолитической анемией. Спленомегалии не отмечается в связи с аутоспленэктомией, ведущей к недостаточности иммунологической функции селезёнки и вторичному иммунодефициту. Печень обычно увеличена, плотная, с неравномерными узлами. Часто бывают холециститы, редко – язвы желудка и кишечника. Могут отмечаться абдоминальные кризы, неврологические расстройства, иногда сопровождаемые усилением гемолиза и желтухи [1,2,4,9]. У больных отмечается гипогонадизм, проявляющийся инфантильностью, недоразвитием вторичных половых признаков и половых органов [2,4].

Одним из осложнений СКА у мужчин является приапизм [4]. У женщин с СКА возможно прерывание беременности либо рождение мёртвого ребёнка [1,4].

Другой разновидностью СКЗ является дрепаноталассемия – сочетание аномального HbS с талассемиями. Впервые в 1946 году Сильвестрони и Бианко описали HbS- β -талассемию [2]. Это заболевание встречается в странах арабского востока, Средиземноморья, Африки и Закавказья [2]. По клинической картине напоминает СКА, но с более лёгким течением, в некоторых случаях даже бессимптомным [1,2,4]. Характерна гемолитическая анемия различной степени тяжести. Спленомегалия встречается чаще, чем при СКА. Степень тяжести анемии определяется формой β -талассемии. Из-за отсутствия синтеза HbA, при β^0 -талассемии течение заболевания тяжёлое и напоминает СКА, при β^+ -талассемии легче из-за менее выраженной анемией [1,2,3,4]. Заболевание протекает по типу кризов. Возможны как болевые, так и селезёночные секвестрационные кризы [2,4]. Могут беспокоить костно-суставные и абдоминальные боли. В периферической крови таких больных отмечается гемолитическая микроцитарная анемия. Hb от 60 до 80 г/л. MCH и MCV снижены. В мазках анизопойкилоцитоз, полихроматофилия, мишеневидные эритроциты. Содержание ретикулацитов повышено. Проба на серповидность положительная. Заболевание выявляется к первому году жизни [1,2].

Другая разновидность дрепаноталассемии – сочетание HbS с α -талассемией в гомо-, или в гетерозиготном состоянии в виду неаллельности генов α -талассемии и HbS. Такое сочетание облегчает течение СКЗ в первом случае и утяжеляет во втором [2,4].

Гемоглобиноз SC – заболевание, описанное в 1951 году Капланом в США, представляет собой двойное гетерозиготное состояние. Распространено в странах Западной Африки, Латинской Америки и в США среди афро-американцев [2,4].

Клиническая картина напоминает СКА. Тяжесть его варьирует в широких пределах. Основными клиническими проявлениями являются лёгкая гемолитическая анемия, костно-суставной синдром с сильными болями, названный «африканским ревматизмом». Возможны остеоиты, асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей, абдоминальные боли. У большинства больных имеется увеличение селезёнки. Часто наблюдается гематурия. Нередко встречаются кровоизлияния в стекловидное тело, отслойка сетчатки, что может приводить к слепоте. Встречаются неврологические проявления, инфаркты лёгких, случаи приапизма у мужчин [1,2,4]. У женщин нередки осложнения во время беременности и родов, связанные с развитием анемии в конце третьего триместра беременности или сразу после родов [1,4].

В мазках периферической крови много мишеневидных эритроцитов, немного серповидных эритроцитов, иногда можно увидеть внутриклеточные кристаллы гемоглобина. Число ретикулацитов 3-5%. Hb – 100-140 г/л [4].

Одной из наиболее часто встречаемых форм СКЗ является серповидноклеточная аномалия – состояние, обусловленное гетерозиготным носительством аномального HbS, не проявляющееся клинически в обычных условиях. Однако, в экстремальных ситуациях,

приводящих к гипоксии: беременность, инфекции, стрессы, наложение жгутов на конечности, тяжёлые физические нагрузки, подъём в горы, спуск в шахты, подводное плавание, ныряние, общий наркоз - могут возникнуть тромбоваскулярные осложнения, приводящие к развитию клинической картины, подобной СКА, но меньшей степени выраженности. Тем не менее, описаны случаи летальных исходов [1,2,3,4,7,6].

Прогноз большинства форм СКЗ, в основном, благоприятный, за исключением СКА.

На протяжении ряда лет на медицинском факультете РУДН обследовано свыше 10 тыс. иностранных студентов, у 7% из которых обнаружены различные аномальные гемоглобины. В настоящее время одним из основных направлений научной работы кафедры «Общей врачебной практики» медфакультета РУДН является продолжение выявления и изучения гемоглобинопатий, в частности, СКЗ у лиц молодого возраста из разных климато-географических регионов, проходящих обучение в РУДН.

Литература

1. Алексеев Г.А., Андреева А.П., Спивак Ю.А. и др. «Наследственные анемии и гемоглобинопатии». - М. Медицина. 1983 г. - 332 с.
2. Троицкая О.В., Юшкова Н.М., Волкова Н.В. «Гемоглобинопатии». - М. РУДН. - 1996. - 146 с.
3. Хуцишвили Г.Э. «Серповидноклеточная болезнь и бетта-талассемия». - Тбилиси, Сабчота Сакартвело, 1977 г. - 122 с.
4. Алексеев Г.А., Токарев Ю.Н. «Гемоглобинопатии». - М. Медицина. - 1969г. - 320 с.
5. Уиллоуби М. «Детская гематология»\Пер. с англ., М. Медицина. - 1981г. - 672 с.
6. Кононяченко В. А., Юшкова Н.М. «Серповидноклеточная анемия». - М. УДН. - 1968 г. - 119 с.
7. Гаврилов О.К., Токарев Ю.Н. «Важнейшие гемоглобинопатии». - М. Авангард. - 1979 г. - 93 с.
8. «Наследственные анемии: генетическая основа, диагноз и лечение». Бюллетень ВОЗ. - 1982. - Т. 60. № 5 - С. 1-17.
9. Троицкая О.В., Юшкова Н.М., Иванова Н.А. и др. «Серповидноклеточная анемия (HbSS) у взрослого больного из Танзании»//Клиническая лабораторная диагностика, 2003. - N 6. - С. 21 - 38.
10. Троицкая О.В., Кузнецов В.И., Юшкова Н.М. Гемоглобинопатии у студентов Российского университета дружбы народов//Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. N 5. - С. 19 -46.

MORE ABOUT THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE SICKLE-CELL DISEASE

G.D. KUZMIN, O.V. TROITSKAYA, N.M. YUSHKOVA, T.I. MANSUR,
V.I. KUZNETSOV

Department of General Medical Practice RPFU. Moscow.117198. M-Maklaya st 8.
Medical faculty.

The sickle-cell disease is the most common and clinically important disease of the hereditary hemolytic anemia's spread in countries of hot climate. Integration of the modern world and the increasing migration processes make the disease more rampant. The clinical manifestations of the disease are caused by two main pathological processes: hemolysis and thrombosis, stipulated by the presence and properties of the anomalous HbS. Thromboses can be found in vessels of different organs and tissues, which makes the disease more diverse.