

zinc therapy // *Neurol. Arch.* – 1996. – Vol. 53. – P.1017-25.

19. Brewer G.J., Johnson V., Dick R.D., et al. Treatment of Wilson disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P.364-70.

20. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurcan V. Wilson disease // *Medicine.* – 1992. – Vol. 71. – P.139-164.

21. Costa da M., Spitz M., Bacheschi L., et al. Correlation to pretreatment and posttreatment brain MRI // *Neuroradiology.* – 2009. – Vol. 21. №10. – P.627-633.

22. Danks D.M., Metz G., Sewell R., et al. Wilson disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities // *Br. Med. J.* – 1990. – Vol. 301. – P.331-332.

23. Gitlin N. Wilson disease: the scourge of copper // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P.734.

24. Gollan J.L., Gollan J.G. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P.28-36.

25. Grow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W., et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P.415-519.

26. Hellman N., Gilin J.D. Ceruloplasmin metabolism and function // *Ann Rev Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P.439-458.

27. Hermann W., Gunther P., Hahn S., et al. Cerebral MRI and evoked potentials in Wilson disease. Comparison of findings in patients with neurological follow-up // *Nervenarzt.* – 2002. – Vol. 73. №4. – P.439-454.

28. Hlubocka Z., Maracek Z., Linhart A., et al. Cardiac involvement in Wilson disease // *Inherit Metab Dis J.* – 2002. – Vol. 25. №4. – P.269-277.

29. Jensen K., Gluud C. The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. №4. – P.1061-1077.

30. Kalach N., Seidman E.G., Morin C., et al. Acute liver failure from Wilson's disease in five year-old child // *Can. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 7. – P.610-612.

31. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S., et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease // *Exp. Clin. Transplant.* – 2008. – Vol. 6. №4. – P.261-263.

32. Kiss J.E., Berman D., Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease // *Transfusion.* – 1998. – Vol. 38. – P.327-331.

33. Kozic D., Svetel M., Petrovic B., et al. MR imaging of the

brain in patients with hepatic form of Wilson's disease // *Eur. Neurol. J.* – 2003. – Vol. 10. №5. – P.587-592.

34. Linn F.H., Houwen R., Hattum J., et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. №5. – P.1442-1452.

35. Nagano K., Nakamura K., Uracami K.I., et al. Intracellular distribution of the Wilson's disease gene product (ATPase 7B) after in vitro and in vivo exogenous expression on hepatocytes from the LEC rats, an animal model of Wilson's disease // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27. №3. – P.799-807.

36. Perkin G., Hughes R. *Neurology and Medicine.* – London: BMJ Books, 2002. – P.261-268.

37. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease // *Hepatology.* – 2003. – P.1475-92.

38. Shaefer M., Hopkins R., Failla M., et al. Hepatocyte-specific localization and copper-dependent trafficking of the Wilson's disease protein in liver // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P.639-646.

39. Schapira A., Rowland L. *Clinical cases in neurology.* – Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001. – P.89-98.

40. Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson's disease // *Pediatr Transplantation.* – 2002. – Vol. 6. – P.15-19.

41. Schilsky M.L., Sheinberg I.H., Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P.583-587.

42. Sternlieb I. Wilson's disease // *Hepatology* – 2000. – Vol. 4. №1. – P.229-239.

43. Sternlieb I. The outlook for the diagnosis of Wilson's disease // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 17. – P.263-264.

44. Tao T.Y., Gitlin J.D. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. №6. – P.1241-1247.

45. Tarnacka B., Rodo M., Cichy S., Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease // *Acta. Neurol. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P.395-396.

46. Walshe J.M., Waldenstrum E., Sams V., et al. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease // *Q. J. Med.* – 2003. – Vol. 96. – P.657-662.

47. Wilson A., Schlade-Bartusiak K., Tison J., et al. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease // *Biochemie.* – 2009. – Vol. 91. №10. – P.1342-1345.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Козлова Наталия Михайловна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: natkova@yandex.ru; Гвак Ксения Владимировна – студентка 4 курса лечебного факультета, e-mail: ksusha-1510@mail.ru; Гаджибалаева Лейла Шахбалаевна – студентка 4 курса лечебного факультета

© СИЛИН А.П., ПЕТРОВА Л.М., ЛЫСКОВА В.А. – 2011

УДК 616.155.194-056.7(571.53)

РЕДКИЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ВЗРОСЛЫХ

Александр Павлович Силин¹, Любовь Михайловна Петрова², Вера Александровна Лыскова²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ²ГУЗ Иркутская областная клиника, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Приводятся два редких клинических случая врожденной апластической анемии у взрослых. Представлены больная с апластической анемией Фанкони и больной с парциальной красноклеточной анемией Даймонда-Блекфена.

Ключевые слова: апластическая анемия Фанкони, Даймонда-Блекфена.

THE RARE FORMS OF HEREDITARY APLASTIC ANEMIA IN ADULTS

A.P.Silin¹, L.M.Petrova², V.A.Lyskova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Hospital)

Summary. The paper presents two clinical cases of adult rare forms of hereditary aplastic anemia. A one case of aplastic anemia of Fankoni, and a second case of partial red-cellular anemia of Diamond-Blackfan.

Key words: aplastic anemia Fankoni, Diamond-Blackfan.

Анемии конституциональные – это гетерогенная группа заболеваний, различающихся по патогенезу, лечению и прогнозу. К их числу относятся анемия Фанкони, синдром Швахмана-Даймонда, дискератоз врожденный, анемия Даймонда-Блекфена и др. Эти заболевания являются врожденными, наследственными, первые симптомы болезни воз-

никают в детстве и редко больные доживают до зрелого возраста. В регистре Иркутской области состоит 1 больная с анемией Фанкони и 1 больной с анемией Даймонда-Блекфена.

Анемия Фанкони (АФ) – это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся прогрессирующей панцитопенией, наличием различных врожденных

аномалий, меланодермией, задержкой роста, эндокринными нарушениями, предрасположенностью к злокачественным заболеваниям, главным образом острому миелобластному лейкозу.

Впервые АФ была описана швейцарским педиатром G. Fanconi в 1927 г. у троих сиблингов; наследственный ее характер сомнений не вызывает [2]. Наблюдается АФ во всех географических регионах, этнических группах, у нескольких членов одной и той же семьи [2]. В США имеется около 500 больных с диагнозом АФ (средний возраст к моменту установления диагноза 8 лет и колеблется от периода новорожденности до 30 лет) [8].

На основе генетических и молекулярных исследований установлено, что гемопоэтические клетки больных характеризуются повышенной хромосомной абберацией [2]. В культивируемых лимфоцитах периферической крови повышено число клеток со спонтанной поломкой хромосом, значительно усиливающейся под влиянием алкилирующих препаратов, митомидина С, окислителей, DEB (Diperoxibutane) [2].

С генетической точки зрения выделяют 8 комплементарных групп АФ: FANCA (Fanconi Anemia Complementation Group A), FANCB, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG и FANCH [7].

На сегодняшний день критериями диагноза АФ являются данные, подтверждающие гиперчувствительность клеток больных к митомидину С или к DEB, или данные молекулярного анализа комплементарной группы на основе анализа имеющихся мутаций гена [2].

Наиболее радикальным методом лечения костномозговых нарушений является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), особые надежды возлагаются на генную терапию, однако соматические аномалии коррекции не поддаются.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Б., 17 лет, поступила в гематологическое отделение ГУЗ ИОКБ 15 декабря 2008 г. с жалобами на общую слабость, головокружение, сердцебиение и одышку при умеренной физической нагрузке, периодически появление на коже единичных геморрагий петехиально-синячкового типа, десневые и носовые кровотечения.

Из анамнеза выяснено, что до 4-х лет девочка росла здоровым ребенком. В мае 1995 года, во время госпитализации по поводу острого аппендицита, впервые выявлена тромбоцитопения ($35 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени, на основании чего выставлен диагноз: Тромбоцитопеническая пурпура, клиническая ремиссия. Постгеморрагическая анемия.

В последующие годы больная неоднократно госпитализировалась в отделение онкогематологии ИОДКБ в связи с ухудшением состояния (обильные носовые кровотечения с кровопотерей до 1,5 л). Уровень тромбоцитов колебался в пределах $10-40 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты в пределах нормы, гемоглобин снижился от нижней границы нормы до тяжелой степени.

В мае 1997 г., в возрасте 5 лет, на основании клинических и лабораторных данных выставлен диагноз: Наследственная апластическая анемия Фанкони. Начато лечение циклоsporином А ($100-150 \text{ мг/сут}$). Проведена пульс-терапия преднизолоном с переводом на пероральный прием (10 мг через день) и последующей отменой в связи с развитием синдрома Иценко-Кушинга. С 1998 по 2003 гг. проводилась терапия андролом (80 мг/сут) с перерывами до 6 мес. С 2003 г. вновь добавлен преднизолон (10 мг/сут).

На фоне проводимого лечения сохранялась выраженная тромбоцитопения ($5-7 \times 10^9/\text{л}$), анемия тяжелой степени с регулярной заместительной гемотрансфузионной терапией.

В 2001 г. диагноз АФ подтвержден генетическим методом (положительная проба с митомидином). В 2002 г. диагностирован хронический вирусный гепатит С + G. В 2003 г., в возрасте 12-ти лет – обильное менархе, назначен ригевидон (с положительным эффектом), после прекращения приема которого повторилось маточное кровотечение. В последующем назначен ретаболил, на фоне которого до настоящего времени сохраняется аменорея.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Отставание в физическом развитии, рост 150 см , диспропорция длины ног и туловища, кривошея. Обращает на себя внимание триангулярное лицо, микрогнатия, аномалия строения ушных раковин (их отстояние, сглаженность завитков).

Кожные покровы и видимые слизистые бледные, с гиперпигментацией в области естественных складок; единичные

петехии на коже нижних конечностей. При осмотре ротовой полости – высокое готическое небо, аномалия формы зубов (по типу зубов Гетчинсона).

По органам и системам – без существенных особенностей.

В анализе периферической крови: $\text{Hb} - 70 \text{ г/л}$, $\text{Tr} - 9 \times 10^9/\text{л}$, $\text{Лейк.} - 2,56 \times 10^9/\text{л}$, $\text{СОЭ} - 43 \text{ мм/ч}$. Уровень сывороточного железа повышен до $38,79 \text{ мкмоль/л}$.

В миелограмме: костномозговой пунктат нормоклеточный. Красный росток раздражен, тип кроветворения нормобластический. Признаки дисэритропоэза. Гранулоцитарный росток сужен, выраженная задержка созревания клеток, токсогенная зернистость нейтрофилов. Несколько увеличено число лимфоцитов – 15%. Мегакариоциты не найдены. Лейко-эритробластическое соотношение – 1,8 : 1.

В трепанобиоптате: пунктат бедренных косточек элементарный. Бластные клетки – 1%. Гранулоцитоз сужен. Эритроцитоз резко сужен. В белом ростке преобладают лимфоидные клетки – 69,2%. Найдены МКЦ без отщипывания тромбоцитов. Лейко-эритробластическое соотношение – 9 : 1.

В иммунограмме: комбинированное ИДС (по Т-, В-, NK-типу) 1-3 ст. Недостаточность системы фагоцитирующих лейкоцитов.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 110 в мин., нормальное расположение ЭОС.

При проведении ЭхоКГ в 1996 г. выявлена дисфункция хорда митрального клапана. Повторное исследование в 2005 г. патологии не выявило.

УЗИ: органов брюшной полости – гипоплазия правой почки; матки и яичников – гипоплазия матки.

Согласно заключению сурдолога, у больной имела место 2-сторонняя кондуктивная тугоухость II степени, признаки врожденной аномалии развития слуховых косточек.

На основании вышеприведенных данных был выставлен клинический диагноз: Основной: конституциональная апластическая анемия Фанкони (с задержкой физического развития, гипоплазией правой почки, гипоплазией матки, 2-ст. кондуктивной тугоухостью II ст.), тяжелое течение. Сопутствующий: хронический вирусный гепатит С + G, вне обострения.

Во время пребывания в стационаре продолжен прием циклоsporина А (150 мг/сут) в сочетании с преднизолоном (10 мг/сут), однократно проведена трансфузия тромбоцитарной массы.

Описанный клинический случай редкой формы наследственной апластической анемии свидетельствует о неэффективности имеющихся на сегодняшний день методов лечения больных с данной патологией. Несмотря на существенные достижения в области изучения патогенеза анемии Фанкони, прогноз quo ad vitam по-прежнему остается неблагоприятным. Ко времени сдачи статьи больная вновь госпитализирована в стационар по месту жительства в связи с желудочным кровотечением.

Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) – врожденное заболевание, характеризующееся красноклеточной аплазией костного мозга вследствие нарушения созревания эритроидных клеток-предшественниц.

АДБ описана врачами-педиатрами L. Diamond и K. Blackfan в 1938 г. Заболевание поражает оба пола с одинаковой частотой (1:1 000 000), встречается во всех этнических группах [2]. По данным регистра АДБ в Канаде и США (2004) зарегистрировано 263 больных (средний возраст к моменту установления диагноза 12 нед. и колеблется от периода новорожденности до 24 лет). У 90% больных диагноз устанавливается на первом году жизни [5].

Наследственность – аутосомно-доминантная (75%), но описан и рецессивный тип наследования (25%). Ген АДБ локализован на хромосомах 19-й пары (рибосомальный протеин S19 – RPS19), мутации в котором описаны у 25% больных [2]. В семьях у больных с отсутствием мутации гена RPS19 обнаружена связь между фенотипом заболевания и хромосомами 8-й пары. У части больных не отмечено связи заболевания с хромосомами 8-й и 19-й пары.

Подтверждает диагноз АДБ стойкая эритробластопения при динамическом исследовании костного мозга в совокупности с клинико-гематологическими признаками (раннее развитие стойкой анемии, корригирующейся только гемотрансфузиями, нормальное количество тромбоцитов и лейкоцитов, врожденные аномалии развития – челюстно-лицевой дисморфизм (гипертеллоризм, микроцефалия, ми-

крофтальмия, аномалии развития неба, врожденная глаукома или катаракта), аномалии развития шеи или трапецевидной мышцы, аномалии развития большого пальца (сращение, рудиментарные, раздвоение), аномалии развития внутренних органов (почек, мочеточников и др.), гипогонадизм [2].

Лечение АДБ – комплексное, включает в себя кортикостероиды, хелатотерапию, гемотрансфузии и ТГСК.

Описание АДБ демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больной Е., 23 года. Поступил в отделение гематологии ГУЗ ИОКБ 27 января 2009 г. с жалобами на боли в левом под-реберье ноющего характера, перебои в работе сердца, сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, периодически возникающие головокружения, головные боли.

Из анамнеза выяснено, что с первых месяцев жизни наблюдается анемия тяжелой степени, не поддающаяся коррекции препаратами железа.

В возрасте 1 год 2 мес. обследован в Горьковском НИИ педиатрии, где выставлен диагноз: Анемия полихроматофильная нормоцитарная. Аномалия развития правого легкого, добавочная доля. Диафрагмальная грыжа, правосторонняя паховая грыжа, медиастинальная грыжа. Торакальная дис-топия левой почки.

По данным стерильной пункции диагностирована парциальная красноклеточная анемия Даймонда-Блекфена. Проведен короткий курс терапии преднизолоном, на фоне которого отмечалось кратковременное улучшение показателей красной крови (Hb 130 г/л).

В последующие годы, в связи с развитием анемии тяжелой степени, получал заместительную гемотрансфузионную терапию с периодичностью 1-2 раза в месяц.

В возрасте 10 лет больной обследован в гематологическом центре г. Новокузнецка, где выявлен и гистологически подтвержден гемосидероз внутренних органов, обнаружены антитела к вирусу гепатита С.

С 11 лет периодически проводилась хелаторная терапия (десферал), монотерапия преднизолоном (5 мг через день), на фоне которой показатели гемоглобина составляли 120-130 г/л.

В 14 лет в связи с развитием синдрома Иценко-Кушинга

преднизолон отменен. Попытки перевести больного на монотерапию реафероном, циклоспорином А привели к снижению уровня гемоглобина, развитию осложнений (лихорадка, головные боли, тромбоцитопения до $93 \times 10^9/\text{л}$ на фоне лечения реафероном). В последние 5 лет получает преднизолон в дозе 5 мг через день. В гемотрансфузиях не нуждается.

Объективно: гиперстенический тип конституции с признаками кушингоида. Цвет кожи и видимых слизистых бледный, на коже спины – стрии. В положении на правом боку пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализе крови выявлена нормохромная анемия легкой степени (Hb 128 г/л), тромбоцитопения ($110 \times 10^9/\text{л}$). При проведении биохимического анализа крови обнаружено повышение уровня сывороточного железа (30,3 мкмоль/л) и ферритина (480 нг/мл).

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы, аллоритмизированные (в резко патологическом количестве – более 10% от общего количества зарегистрированных QRS-комплексов). Градация по Лауну: L 2,3.

УЗИ: органов брюшной полости – диффузные изменения в печени и поджелудочной железе; щитовидной железы – гипоплазия щитовидной железы; мошонки – гипоплазия яичек.

На основании имеющихся данных был выставлен клинический диагноз: врожденная анемия Даймонда-Блекфена; гипопитуитарный синдром, гипоплазия щитовидной железы, первичный гипотиреоз; эндокринная кардиомиопатия с нарушениями ритма (частые монотонные ЖЭС, градация по Лауну – 2,3; редкие одиночные предсердные ЭС); вторичный гемохроматоз.

Сопутствующий: Хронический вирусный гепатит В + С, минимальной степени активности.

Описанный клинический случай врожденной АДБ, в сравнении с предыдущим, характеризуется более доброкачественным течением заболевания, положительным терапевтическим эффектом, однако, наличие таких гемотрансфузионных осложнений, как гемохроматоз внутренних органов и хронический вирусный гепатит, наряду с тяжелыми нарушениями ритма сердца, определяет неблагоприятный прогноз для жизни у данного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев А.А. Апластическая анемия. – СПб.: Наука, 1995. – С.117-126.
2. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – С.408-419.
3. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. – СПб.: Гиппократ, 1998. – С.226-230.
4. Виллинг Т.Н., Болл С.Е., Тчерниа Ж. Анемия Даймонда-Блекфена: современные проблемы // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.15-18.
5. Влахов А., Олтер Б., Буханан Г., Фридман М. и др. Регистр больных анемией Даймонда-Блекфена // Гематология

и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.31.

6. Гематология: Новейший справочник / Под ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. – С.327-340.

7. Марш Д. Новые представления о патогенезе анемии Фанкони // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.29-30.

8. Самочатова Е.В., Потапова Ю.Е., Масчан А.А., Стобецкий В.И. Анемия Фанкони: демографическая и клиническая характеристика по данным регистра НИИ детской гематологии МЗ РФ // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3 – С.30.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952)-402926, e-mail: Irkutsk.silin@mail.ru, Силин Александр Павлович – к.м.н., ассистент; Петрова Любовь Михайловна – врач-гематолог ГУЗ ИОКБ; Лыскова Вера Александровна – врач-гематолог.

© АНТИПОВА О.В., КАЛЯГИН А.Н., СТОЙКО А.С., ЧЕРНЫХ С.Ю., ГРИГОРЬЕВА Т.В., СТЕЛЬМАХ Ю.Л., БАТЫГОВА М.Я. – 2011
УДК: 616-003.821-07

ПРИМЕНЕНИЕ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОЙ С ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ

Ольга Валентиновна Антипова¹, Алексей Николаевич Калягин^{1,2}, Анна Сергеевна Стойко¹, Светлана Юрьевна Черных¹, Татьяна Васильевна Григорьевна¹, Юлиана Леонидовна Стельмах¹, Марианна Яхьяевна Батыгова¹

(¹Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк, ревматологическое отделение, зав. – О.В. Антипова,

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Вторичный амилоидоз является частым осложнением длительно текущих воспалительных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и др.). Представлено клиническое наблюдение применения анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) в лечении больного ревматоидным артритом. Отмечено, что данная терапия не вызывает ухудшения функции почек в течение года наблюдения.

Ключевые слова: вторичный амилоидоз, ревматоидный артрит, терапия, ритуксимаб.

APPLICATION RITUXIMAB AT THE PATIENT WITH SECONDARY AMILOIDOS

O.V. Antipova¹, A.N. Kalyagin^{1,2}, A.S. Stojko¹, S.Y. Chernikh¹, T.V. Grigorieva¹, Y.L. Stelmakh¹, M.Y. Batygova¹