

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И ЕГО НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

**Г.Д. КУЗЬМИН, О.В. ТРОИЦКАЯ, Т.И. МАНСУР, Н.М. ЮШКОВА
В.И. КУЗНЕЦОВ**

Кафедра общей врачебной практики РУДН. Москва. 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.8.
Медицинский факультет

Серповидно-клеточное заболевание (СКЗ) – наиболее распространённое и клинически значимое заболевание среди наследственных гемолитических анемий. В основе клиники данного заболевания лежат два основных патологических процесса: гемолиз и тромбоз. Тромбозы возможны в сосудах различных органов и тканей, включая нервную систему.

Неврологические проявления являются существенным компонентом в клинической картине СКЗ. Неврологические симптомы характеризуются разнообразием и различной степенью тяжести. Они чаще встречаются у детей, чем у взрослых.

На медицинском факультете РУДН наблюдались двое детей студентов из Африки с серповидно-клеточной аномалией (HbAS), вероятно, в сочетании с гетерозиготным носительством альфа-талассемии, с выраженной неврологической симптоматикой и взрослый больной из Танзании с серповидно-клеточной анемией (HbSS) без неврологических проявлений.

У одного ребёнка (1 год) с носительством HbS, родители которого из Камеруна, наблюдались эпилептиформные припадки с судорогами конечностей после перенесённой серии ОРЗ.

У другого ребёнка, также с носительством HbS, была прогрессирующая гидроцефалия с выраженными неврологическими проявлениями. В связи с этим была проведена операция – вентрикулоперитонеостомия справа, после чего гидроцефалия уменьшилась, и неврологические проявления также.

Связь гидроцефалии с носительством HbS не доказана, но и не исключена. Тем не менее, такое сочетание представляет клинический интерес.

На медицинском факультете Российского университета дружбы народов (РУДН) в течение ряда лет проводятся исследования гемоглобинопатий [6,8,9].

Одной из наиболее распространённых и клинически значимых наследственных гемолитических анемий является серповидно-клеточное заболевание (СКЗ), которое включает в себя серповидно-клеточную анемию (СКА) (HbSS), сочетание гемоглобина S (HbS) с другими аномальными гемоглобинами (гемоглобиноз SC и др.), сочетание HbS с талассемией (альфа или бета-талассемия) и серповидно-клеточную аномалию (HbAS) [2,4,6].

В основе СКЗ лежат два основных патофизиологических явления: гемолиз и тромбоз, которые обусловлены свойствами HbS. В условиях гипоксии HbS выпадает в осадок в эритроцитах с образованием эритроцитов серповидной формы. В отличие от нормальных эритроцитов серповидные эритроциты обладают ригидностью. Ригидность и серповидная форма приводят к возникновению тромбозов в различных органах и тканях, включая нервную систему. Срок жизни серповидных эритроцитов меньше, чем у нормальных, что ведёт к развитию хронической гемолитической анемии [1,5,6].

Вовлечение в патологические процессы нервной системы при СКЗ встречаются часто, по данным некоторых авторов, в 40% случаев [1], и характеризуются многообразием клинических проявлений и различной степенью их тяжести. Тяжёлые неврологические проявления являются грозным признаком заболевания, которое может привести даже к фатальному исходу [1,3,5]. Они чаще отмечаются у детей, чем у взрослых [1,3,5,10], и характеризуются рецидивирующим течением. Неврологические симптомы возможны в первом периоде заболевания (от 5-6 месяцев до 3 лет), однако наиболее часто возникают в возрасте 7 лет, то есть во втором периоде заболевания (от 3 до 10 лет). В третьем периоде (старше 10 лет) также могут наблюдаться неврологические симптомы, иногда сопровождаемые усилением гемолиза и желтухой [3,10]. Было установлено [1,3,5], что чаще патологическими процессами затрагивается кора головного мозга, субарахноидальные пространства, большие синусы твёрдой мозговой оболочки, среднемозговая артерия, реже – белое вещество мозга.

При патологоанатомическом исследовании у больных с СКЗ были выявлены характерные внутрисосудистые изменения головного мозга: расширение кровеносных сосудов,

обусловленное стазами и множественными тромбозами, переваскулярный отёк, кровоизлияния, некроз с дегенерацией тканей мозга [1,5].

Неврологические проявления зависят от локализации, длительности и распространённости патологического процесса, в основе которого лежат тромбоз или тромбоэмболия, либо и то, и другое. Проявлениями неврологических нарушений могут быть головокружение, головная боль, иногда сопровождаемая носовым кровотечением, нарушение сознания различной степени, вплоть до комы, эмоциональная лабильность, возможно развитие депрессии. Встречаются менингеальные симптомы, судороги, описаны периферические невриты, гемиплегии, гемипарезы конечностей и параличи черепно-мозговых нервов [1,3,5,10].

В основе относительно мягких неврологических проявлений (сонливость, головная боль, головокружения и др.) лежат сосудистые спазмы или тромбоз мелких сосудов с хорошо выраженными коллатеральными, а тяжёлым нарушениям соответствует тромбоз более крупных сосудов.

Эпилептоподобные судороги с потерей сознания могут развиваться в результате тромбозов верхних слоёв коры головного мозга. Наступление внезапной смерти может быть обусловлено тромбоэмболией сосудов вертебро-базиллярного бассейна [1,3]. При серповидно-клеточной анемии встречаются случаи субарахноидальных кровоизлияний и субдуральных гематом. Возможно развитие слепоты вследствие множественных инфарктов в затылочных долях коры головного мозга, где расположены зрительные центры, либо вследствие ретинопатии из-за тромбозов ретинальных сосудов [1,5]. В литературе описаны случаи инфарктов головного мозга [1,3,5] у лиц с серповидно-клеточной аномалией (HbAS) и даже смерти после операций под общим наркозом и спортивной тренировки (подводное плавание) [1,5].

Поражение мозга и его оболочек при СКЗ нередко ошибочно принимают за менингит, энцефалит, эпилепсию, опухоль мозга или субарахноидальное кровоизлияние.

У каждого больного с черепно-мозговой симптоматикой рекомендуется исследование спинномозговой жидкости, при котором часто выявляются повышение давления спинномозговой жидкости, эритрохромия, повышенное содержание белка, лейкоцитов, наличие в ней серповидных эритроцитов [10].

Прогноз при наличии неврологических нарушений у больных с СКЗ всегда серьёзен. Таким больным помимо симптоматической терапии показаны гемотрансфузии [1,5].

Приводим некоторые клинические наблюдения:

Ребёнок Н. Э., 1 год [6], родители – студенты из Камеруна, родился от 2-й беременности, первых родов. Вес – 4 кг, рост 52 см, закричал сразу, приложен к груди через сутки. Поступил в дом ребёнка, где несколько раз болел ОРЗ и был направлен в детскую больницу № 9 с диагнозом респираторное заболевание. У ребёнка отмечалась температура 37,5, кашель со свистящими хрипами, одышка, систолический шум на верхушке сердца. Ребёнок был повышенной упитанности. Обращает на себя внимание башенный череп, увеличение печени (на 2 см ниже рёберного края), селезёнка у края рёберной дуги. В связи с появившимися эпилептоформными припадками был переведён в неврологическое отделение Морозовской больницы, где была выявлена анемия, Hb – 98 г/л, эритроцитов $3,3 \times 10^{12}$, ЦП 0,8, в мазках крови анизопокилоцитоз и мишеневидные эритроциты. В больнице ребёнку проводились гемотрансфузии.

При анализе гемоглобина с помощью электрофореза на плёнках из ацетатоцеллюлозы у ребёнка был выявлен HbAS, проба на серповидность положительная. Количественное определение фракций гемоглобина у ребёнка показало: HbA – 70%, HbS – 26,4%, HbA₂ – 2,5% (при норме до 3,5%), HbF – 3,4% (при норме до 2%).

Были обследованы родители ребёнка. У матери был выявлен HbAS, проба на серповидность положительная. При количественном определении фракций гемоглобина у матери было найдено: HbA – 55,3%, HbS – 41,3%, HbA₂ – 3,2%, HbF – 1,8%. Таким образом, у матери относительное содержание HbS было выше, чем у ребёнка, тем не менее, у неё анемии и гепатоспленомегалии не наблюдалось, однако, при переохлаждении появлялись боли в суставах, иногда отмечалось кровохаркание, никаких неврологических симптомов не наблюдалось.

Отец ребёнка практически здоров. Проба на серповидность отрицательная. HbS не найден, HbA₂ – 2,5%, HbF – 2,5%, однако в мазках крови обнаружено много мишеневидных эритроцитов. На основании полученных данных у отца можно предположить бессимптомное носительство альфа-талассемии.

Учитывая анализ количественного содержания фракций гемоглобина у ребёнка, который показывает относительно низкое содержание HbS, ниже 30%, а также выраженные клинические проявления с неврологиче-

ской симптоматикой в виде эпилептиформных приступов и гепатоспленомегалией, можно предположить сочетание НбАС с альфа-талассемией.

Больной Б.Ф.А., мальчик 1 года 4 месяцев, родился в Москве, родители – студенты из Бенина, ребёнок рождён от первой беременности, протекавшей с токсикозом в первой половине (с 13 недель), родился в срок (39 недель), рост 51 см, вес 2 кг 850 г, роды со стимуляцией. К груди приложен на четвёртые сутки. Трое суток находился под интенсивным наблюдением. Выписан из роддома на 9-е сутки. Ребёнок до двух месяцев развивался нормально. С двух с половиной месяцев обнаружено увеличение головы, в связи с чем направлен на консультацию к невропатологу. Установлен диагноз прогрессирующей гидроцефалии, с которым ребёнок был направлен в неврологическое отделение Морозовской больницы, где проводилась консервативная терапия, которая, однако, результатов не дала. Размеры головы продолжали увеличиваться примерно на 2 см за 2 недели. Усилилась неврологическая симптоматика (отмечались повышение мышечного тонуса конечностей, тремор, спонтанные рефлексы Моро и Бабинского, задержка темпов психомоторного развития). Диагноз прогрессирующей гидроцефалии был подтверждён. У ребёнка была выявлена тяжёлая вентрикуломегалия боковых желудочков мозга, слева 4,6 см, справа 5 см. Наблюдалось выбухание большого родничка. Возможной причиной гидроцефалии предполагалась гипоксия на ранних стадиях развития. Ребёнок был переведён в нейрохирургическое отделение, где была проведена операция вентрикулоперитонеостомии справа. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Размеры желудочков уменьшились на 2 см в среднем по всем параметрам. Большой родничок не выбухал. Неврологическая симптоматика скомпенсировалась. С улучшением ребёнок был выписан домой.

Родители ребёнка были обследованы на гемоглобинопатию. У матери аномальных гемоглобинов выявлено не было. Мать практически здорова, Hb - 125 г/л. У отца ранее при исследовании на карантине было выявлено носительство HbS. По просьбе матери ребёнок был обследован в институте биомедицинской химии на гемоглобинопатию. При обследовании было выявлено носительство HbS, Hb - 123 г/л, в мазках крови выраженный анизопокилоцитоз и мишеневидные эритроциты. У ребёнка наблюдалась умеренная гепатоспленомегалия.

Было проведено количественное определение фракций гемоглобина: HbA - 70,6%, HbS - 26,3%, HbA₂ - 3% (при норме до 3,5%), HbF - 3% (при норме до 2%). На основании полученных данных было сделано предположение о сочетании у ребёнка НбАС с альфа-талассемией (низкое содержание HbS – меньше 30%, HbF - 3%, наличие мишеневидных эритроцитов).

Провести количественное определение фракций гемоглобина у отца не представлялось возможным в связи с его возвращением на родину, однако анемии у него не отмечалось, Hb - 148 г/л.

Наличие гидроцефалии у ребёнка с носительством HbS представляет несомненный интерес. Однако окончательная связь прогрессирующей гидроцефалии с гемоглобинопатией не доказана, но и не исключается.

Таким образом, у детей с серповидно-клеточной аномалией НбАС, вероятно в сочетании с альфа-талассемией, отмечались нами неврологические проявления различной степени тяжести. По литературным данным при серповидно-клеточной аномалии неврологические проявления встречаются редко и преимущественно в экстремальных условиях.

Литература

1. Алексеев Г.А., Токарев Ю.Н. «Гемоглобинопатии». - М. Медицина. - 1969 г. - 320 с.
2. «Борьба с наследственными анемиями на коммунальном уровне: выводы и рекомендации совещания ВОЗ». Бюллетень ВОЗ, 1983, Т. 61, N 1, с. 31-52.
3. Кононяченко В.А., Юшкова Н.М. «Серповидноклеточная анемия», М. УДН. - 1968 г. - 119 с.
4. «Наследственные анемии: генетическая основа, диагноз и лечение». Бюллетень ВОЗ. - 1982. - Т. 60, №5. - С. 1-17.
5. «Наследственные анемии и гемоглобинопатии», под ред. Токарева Ю.Н., Холлана С.Р., Корраль-Альмонте Х.Ф., М. Медицина. I - 1983. - 335 с.
6. Троицкая О.В., Юшкова Н.М., Волкова Н.В. «Гемоглобинопатии». - М. РУДН. - 1996. - 146 с.
7. Троицкая О.В., Юшкова Н.М., Иванова Н.А. и др. «Серповидноклеточная анемия (HbSS) у взрослого больного из Танзании // «Клиническая лабораторная диагностика». - 2003. - №6. - С. 21-38.
8. Троицкая О.В., Кузнецов В.И., Юшкова Н.М. «Гемоглобинопатии у студентов Российского Университета Дружбы Народов» // «Клиническая лабораторная диагностика». - 1999. - № 5. - С. 19-46.
9. Троицкая О.В., Кузнецов В.И., Юшкова Н.М. «Скрининг и диспансерное наблюдение больных с гемоглобинопатиями» // «Медицинские консультации». - 1998. - N1. - С. 36-40.
10. Уиллоуби М. «Детская гематология» (Пер. с англ.). М. Медицина. - 1981. - 672 с.

THE SICKLE-CELL DISEASE AND ITS NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS

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 anaemias. It is caused by two basic pathological processes: hemolysis and thrombosis. Thromboses can be found in vessels of different organs and tissues, including the nervous system.

Neurological manifestations are a significant component in the clinical presentation of the sickle-cell disease. Neurological symptoms are known for their variety and different degrees of severity. Children suffer from them more often than adults.

The following cases were observed at the Medical Department of Russia's University for Peoples' Friendship.

There were two children of African students suffering from sickle-cell anomaly (HbAS), probably in combination with alpha-thalassemia in heterozygous state with apparent neurological symptoms and an adult patient from Tanzania with sickle-cell anaemia (SCA) (HbSS) without neurological manifestations.

One of the children, aged 1 year, who carried HbS (HbAS) and whose parents come from Cameroun, had epileptiform fits with convulsions of extremities after a series of acute respiratory diseases he had had.

The other child who also carried HbS had progressing hydrocephaly with apparent neurological manifestations, for which reason the child underwent an operation of right ventriculoperitoneostomy. After the operation hydrocephaly decreased, so did the neurological manifestations.

The connection between hydrocephaly and the fact of carrying HbS has not been established but can't be ruled out. Such a combination is, however, of clinical interest.