

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ И
КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ.**

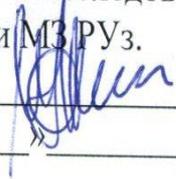
(Клиническое руководство)

Андижан -2015

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан
Андижанский государственный медицинский институт

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник Отдела по координации
научно-исследовательской деятель-
ности МЗ РУз.


_____ Мавлянов И.Р.
« _____ » 2015 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управ-
ления науки и учебных
заведений МЗ РУз.


_____ Исмаилов У.С.
« _____ » 2015 г.



Наследственные заболевания
крови и кроветворной системы.
(Клиническое руководство)



УДК.616 (035)
ББК 54-11 С 16

Салиев К.К.

Наследственные заболевания крови и кроветворной системы, (клиническое руководство) Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан Андиганский государственный медицинский институт.

Клиническое руководство утверждено ученом советом Андиганского государственного медицинского института и отдела по координации научно-исследовательской деятельности МЗРУз.

Авторы: **К.К.Салиев**- доктор медицинский науки профессор кафедры факультет, госпитал терапия, гематологии Анд. Гос.МИ.
Д.К.Салиев- кандидат медицинский науки, доцент кафедры врач общей практики Анд.Гос.МИ.
А.Б.Ташбаев- ассистент кафедры факультетской, госпитальной терапия, гематологии Анд.Гос.МИ.
А.И.Кучкаров - заведующий гематологической отделением клиники Анд.Гос.МИ.

Рецензенты: **Бахрамов С.М** – доктор медицинский наук, профессор академик РАМН, заведующий кафедры гематологии и трансфузиологии, Ташкентского института, усовершенствования врачей МЗРУз.

Бабажанова Ш.А- доктор медицинский наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВПТ Ташкентская медицинская академия.

Салахитдинов А.С.- доктор медицинский наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней АГМИ.

В клиническом руководстве рассматриваются современные методы диагностики, дифференциальные диагностики наиболее часто встречающиеся наследственные заболевания крови и кроветворные системы человека. Освещены пути возникновения наследственных заболеваний крови, пути их передачу из поколения в поколение от предков сыновьям, дочерям, внукам, правнукам. Более подробно описаны клинические проявления заболевания по нозологическим признаком, методы реабилитации возможные пути профилактики наследственных заболеваний крови путём генетического консультирования больных и членов их семей с целью оздоровления от наследственных заболеваний крови среди будущих поколения.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

α - альфа

β - бета

γ - гамма

δ - дельта

τ -талассемия

α - τ - альфа талассемия

β - τ - бета талассемия

ТЭГ- тромбоэластограмма

Hb –гемоглобин

Hb A₁ –гемоглобинA₁

Hb A₂ –гемоглобинA₂

Hb H–гемоглобин H

Hb D–гемоглобин D

Hb C–гемоглобин C

Hb E–гемоглобин E

Hb S–гемоглобин S

Hb F–гемоглобинF (F гемоглобинопатия)

Г-6-ФДГ-глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа

ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения

РНК – информационная и РНК

РНК – рибонуклеиновая кислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

MetHb-R- метгемоглобин- редуктаза

НАДН- восстановленный никотинамид аденид нуклеотид

НПФГ – наследственный персистирующий фетальный гемоглобин

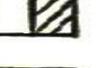
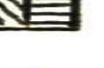
СКА – серповидно – клеточная анемия

СКБ- серповидно –клеточная болезнь

ССГЭ- среднее содержание гемоглобина в эритроцитах

ОЖСС- общая железо связывающая способность

Принятые условные обозначения

	- женский пол	
	- мужской пол	
	- неизвестный пол	
		- умершие
	- супружеский брак	
	- родственный брак	
	- бездетный брак	
		- пробанды
	- сибсы	
		- гетерозиготная β -таласемия
		- гомозиготная β -таласемия
		- гетерозиготы по Нв Д
		- Нв Д + β -таласемия
		- гетерозиготы по Нв Е
		- гетерозиготы по Г-6-ФДГ эритроцитов
		- гетерозиготы по Г-6-ФДГ эритроцитов и по β -таласемия
		- α - талассемия (Нв Н)

Предисловие

В настоящей книге мы постарались использовать современные достижения медицинской науки последние 3-десятилетия в области изучения наследственных заболеваний крови и кроветворной системы. При этом, прежде всего большой интерес представляет распространенность талассемии, талассемических синдромов и качественных гемоглобинопатий в мире и масштабе отдельных регионах республики Средней Азии и в Узбекистане.

Немалый интерес представляют пути передачи наследственных заболеваний из поколения в поколение, их диагностика, дифференциальная диагностика, современные методы лечения, реабилитация и возможности профилактики этих заболеваний.

Нам очень хотелось довести до сведения читателей крайне редко встречающейся наследственные заболевания крови такие как врожденная афибриногенемия, наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (НЭМ) впервые описанные нами среди населения республики Средней Азии в популяции узбеков. Наследственная афибриногенемия – это смертельно опасное заболевание ещё впервой неделе после рождения который в мире были зарегистрированы всего лишь около 33 случаев больных (И.А.Кассирский 1970. Дервиз Г.В. 1977 и др). Что касается наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (НЭМ) очогом которого является в мире протектуры Японии и Якутии, в остальных частях земного море крайню редко встечается это заболевания. Здесь остается загадкой, что ген НЭМ, когда, каком веке и каким образом появился ген НЕМ среди населения, Средней Азии среди популяции узбеков (Салиев К.К., Токерев Ю.Н. и др 1981).

По неофициальным данным известно более 2000 наследственных заболеваний крови и кроветворной системы. Если попробовать считать, точно только патологические формы гемоглобина медицинской генетикой установлено более 600 вариантов. Примерно столько же (600) энзимопенических наследственных эритроцитопатий, еще сколько же сочетаний их мутантных вариантов сосчитать невозможно, тогда окажется на много больше чем 2000, о которых невозможно описать и поместить их в объеме одной книге. По этой причине монографии мы приводим данные около 150 наследственных заболевания крови, пути их передачи по наследству к сыновьям, дочерям, внукам, внучатам из поколения в поколения, представляющие наиболее большой интерес к практическому здравоохранению. Отсюда возникает основная цель ранней диагностики, успешного лечения, реабилитации их и профилактики передачи по наследству путем медико-генетического консультирования. Для этого необходимо широкая пропаганда цели и задачи медико-генетического консультирования при наследственных заболеваниях крови и кроветворной системы.

Книга рассчитана для врачей гематологов-генетиков, терапевтов, педиатров клинической ординаторов, магистров всех профилей медицинских

институтов и для широкого круга людей интересующиеся наследственными заболеваниями крови и кроветворной системы.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ И КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ.

Анемия гемолитическая (талассемия, Кули болезнь) средиземноморская миценовидная лептоцитарная рьетти-греппи-микели болезнь). Талассемия (Т)-синдром, обусловленный наследственно детерминированным снижением синтеза α - или β -цепей глобина, в соответствии с чем различают α -Т и β -Т. Первая форма встречается значительно реже, однако при α -Т нарушен синтез всех трех типов гемоглобина, свойственных человеку (Hb A, Hb F и Hb A₂), так как все они содержат α -цепи. При β -Т нарушается синтез только HbA. По клиническому течению различают 3 формы талассемии: малую, большую и промежуточную.

Малая талассемия чаще всего наблюдается при гетерозиготности по гену β -талассемии (β -Т). Ее клинические проявления зависят от степени снижения синтеза β -цепей колеблются от состояния, называемого «молчащим носительством» (клинические проявления отсутствуют и гетерозиготность выявляется либо при появлении гомозиготного потомства в браке с гетерозиготным партнером, либо путем радиоизотопного исследования синтеза глобина) до симптомокомплекса, включающего легкую анемию, относительную компенсаторную микроцитарную полицитемию, легкую гипохромию и увеличение осмотической резистентности эритроцитов. При малой β -талассемии β -Т всегда повышен уровень Hb A₂, против нормы 1-2-3%.

Большая талассемия (или анемия Кули) в большинстве случаев обусловлена гомозиготным состоянием по гену β -Т, так как плоды, гомозиготные по α -Т, как правило, погибают внутриутробно. В отсутствие β -цепей (несбалансированный синтез глобина) часть α -цепей, соединяясь с γ -цепями, образует Hb F, но большая их часть соединяется в агрегаты, преципитирующиеся в нормобластах, вследствие чего последние разрушаются в костном мозге. Этот процесс неэффективного эритропоэза сопровождается выраженной эритроидной гиперплазией костного мозга и интенсификацией экстрамедуллярного эритропоэза. Клинически большая талассемия проявляется во втором полугодии жизни (когда прекращается в норме синтез Hb F) выраженной анемией, гепато- и спленомегалией, гипертрофией костей и кардиомегалией. В периферической крови определяется лишь незначительное

количество фрагментированных или неправильной формы красных клеток, содержащих в большинстве случаев Hb F. Без постоянных гемотрансфузий больные быстро погибают. При постоянных переливаниях крови больные живут несколько лет, однако у них развивается выраженный гемосидероз. Причиной смерти, как правило, является нарастающая неконтролируемая сердечная недостаточность. Для борьбы с гемосидерозом в последние годы с успехом используется десферал (десферриоксиамин В), который выводит из организма излишки железа. Обнадеживающие результаты получены при лечении больных с большой талассемией с первых дней жизни частыми гемотрансфузиями в сочетании с десферралотерапией. При такой терапии не развивается кардиомегалия, отсутствуют рентгенологические изменения в костной системе.

Промежуточная талассемия обусловлена сочетанием в геноме двух Т-генов, в разной степени поражающих синтез одной и той же цепи. Её клинические проявления приближаются к таковым при малой талассемии или большой талассемии в зависимости от степени нарушения синтеза гемоглобина. Наиболее распространена форма, называемая гемоглобинопатией Н, она обусловлена сочетанием двух генов α -Т, один из которых обладает слабым, а другой -выраженным эффектом. При этом у больного синтезируется значительное количество HbА, однако находящиеся в избытке β -цепи, соединяясь, образуют тетрамеры, обладающие высокой электрофоретической подвижностью и называемые Hb Н. Hb Н легко обнаруживается в периферической крови при инкубации эритроцитов при 37°C^0 с бриллиантовым крезиловым голубым. У больных с Hb Н-синдромом наблюдаются гипертрофия костей, гепато- и спленомегалия. Обычно они не нуждаются в гемотрансфузиях, однако у них может развиваться гиперспленизм и тогда выраженная анемия требует коррекции, а иногда и спленэктомии. Промежуточная форма Т может быть обусловлена также комбинаций в геноме гена Т и гена, детерминирующего синтез аномального гемоглобина, если они определяют синтез одной и той же цепи (обычно это синдром Hb S/ β -Т, реже (Hb C/ β -Т и HbE/ β -Т) или, еще реже, разных цепей (Hb S/ α -Т).

Семейно-наследственная гемолитическая анемия описана Cooly и Lee в 1925 г. у выходцев из средиземноморских стран, а затем Rietti и др. в Италии. Заболевание распространено среди населения стран средиземноморского побережья. В последние годы описано у жителей всех 5 континентов, в том числе и у жителей Азербайджана, Армении, Узбекистана, Таджикистана и

средней полосы Европейской части бывшего союза.(2,7,3,17 и.др)

ТАЛАССЕМИИ И ТАЛАССЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Введение. Талассемии это гетерогенная группа наследственных нарушений синтеза глобиновых цепей, характеризующихся различной степенью анемии, гипохромии и микроцитоза вследствие неэффективного костномозгового эритропоэза и повышенного гемолиза эритроцитов в периферической крови. Талассемии относят к так называемым количественным гемоглобинопатиям. Здесь имеет место уменьшение (иногда до полного отсутствия) синтеза глобиновых цепей, входящих в состав молекул нормальных гемоглобинов человека (Hb A, Hb A₂ и Hb F). В структурном отношении эти цепи не изменены. В основе патологии всех талассемии лежит дефицит главной фракции Hb A.

Синонимами талассемии, в частности гомозиготной большой β-талассемии, являются болезнь Кули, эритробластическая анемия, миценовидноклеточная анемия, семейная микроцитемическая анемия, наследственный лептоцитоз, гемопатическая средиземноморская анемия.

Талассемии отличаются выраженным клиническим полиморфизмом, в свою очередь обусловленным широчайшей генетической гетерогенностью этих синдромов. На молекулярном уровне талассемические синдромы определяют как наследственные нарушения синтеза глобиновых цепей, при которых молекулярные дефекты представлены делецией локусов структурных генов, неэффективной транскрипцией глобиновых генов, синтезом аномально нестабильной, либо нефункционирующей и РНК [50]. При всех манифестных и некоторых скрытых формах талассемии в крови отмечаются характерные морфологические изменения эритроцитов (микроцитоз, гипохромия, анизопойкилоцитоз, наличие миценовидных клеток).

Впервые в 1925 г. больные большой β-талассемией (очевидно гомозиготы) были продемонстрированы американскими педиатрами Cooley, Lee на национальном конгрессе педиатров США. Все 5 детей были итальянцами или греками по происхождению и страдали тяжелой формой наследственной гемолитической анемии с резкой спленомегалией, характерной пигментацией кожи, «монголоидным» лицом, «бащенным» черепом и другими изменениями лицевого скелета.

Позднее итальянские авторы (Riatti, Greppi, Micheli) сообщили о легких формах этого заболевания, впоследствии оказавшихся гетерозиготными. Специфическими для талассемии морфологическими особенностями эритроцитов оказались наличие в мазке крови миценовидных клеток, клеток в «форме слезы», анизопойкилоцитоза,

выраженной гипохромии, повышения Осмотической резистентность эритроцитов (ОРЭ), а в тяжелых случаях - появление в периферической крови нормобластов. Работы Caminopetros (1938) и Wintrobe (1940) показали наследственный характер заболевания, который был подтвержден генетическим анализом семей, произведенным в 1944 г. Valentine и J. V. Neel. Ими же были предложены термины «большая» и «малая» талассемии для обозначения различных по тяжести клинического течения форм заболевания. Далее Vecchio продемонстрировал у больных наличие характерного признака - повышения Hb F по сравнению с возрастной нормой. Выяснилось, что талассемии связаны первично не с аномалией структуры Hb, а со снижением синтеза глобиновых цепей.

В 1955 г. H. G. Kunkel и G. Wallenius показали наличие повышенного уровня Hb A₂ при классической гетерозиготной β-талассемии. Далее некоторые ведущие ученые (L. Pauling, H. A. Itano, V. M. Ingram, A. O. W. Stretton) независимо друг от друга выдвинули гипотезу о том, что причиной β-талассемии может служить частичный или полный блок синтеза β-полипептидных цепей. Эта гипотеза была в 1965 г. подтверждена экспериментально при изучении биосинтеза гемоглобина *in vitro* в ретикулоцитах больных талассемией J. D. Heywood и сотрудниками, а также ID. J. Weatherall и J. B. Clegg. В 1971 г. A. W. Nienhuis и W. F. Anderson, а также E. J. Benz и B. G. Forget продемонстрировали уменьшенный синтез β-цепей в бесклеточной системе с использованием глобиновой и РНК, выделенной из талассемических ретикулоцитов.

В последние годы введение новых методик (рестрикционный анализ, картирование и клонирование генов) позволило создать детальную карту физической организации и сцепления различных глобиновых генов, произвести анализ нуклеотидной последовательности некоторых талассемических генов и создать новый метод перенатальной диагностики талассемии с использованием ДНК из амниотической жидкости. Это также способствовало дальнейшему изучению гетерогенности заболеваний на молекулярном уровне [50, 64].

Прогрессу исследований в области талассемии способствовали успешное клонирование β-глобинового гена от больного талассемией, разработка талассемической модели на мышах и на одном из видов рыб. В прикладном отношении значительными сдвигами в патогенетической терапии заболеваний явились разработка и внедрение гипертрансфузионного режима [53,20], а также хелатной терапии десфералом с помощью наиболее эффективного метода длительного подкожного введения препарата [55]

Классификация талассемических синдромов в модификации

Ю.Н.Токорева

а-Талассемические синдромы.

1. Гомозиготная α -талассемия: синдром водянки плода с Hb Barts (генотипа-thi/a-thi).
2. Гемоглобинопатия H (проявление гетерозиготных генотипов a-thi/a-th₂ или a-th/Hb CS).
3. Гемоглобинопатия Barts у взрослых (проявление гетерозиготных генотипов a-thi/Hb CS или o-thi/a-thz/B-th).
4. Гетерозиготная а-талассемия 1 (генотип a-thi).
5. Гетерозиготная а-талассемия 2 (генотип a-th₂).
6. Гомозиготная а-талассемия 2 (генотип a-th₂/a-th₂).
7. Гомозиготная гемоглобинопатия CS (генотип Hb CS/Hb CS).
Гетерозиготная гемоглобинопатия CS (генотип Hb CS).

(S-Талассемические синдромы.

1. «Гомозиготная» В-талассемия (классическая анемия Кули).
 - а. Истинная гомозиготность по одному из β -талассемических генов.
 - б. Двойная гетерозиготность по двум различным В-талассемическим генам.

Промежуточная талассемия; некоторые двойные гетерозиготные состояния.

Гетерозиготная β -талассемия.

С повышенным Hb A₂ и с нормальным или повышенным уровнем Hb F (β^0 -форма с полным отсутствием и β^+ форма с уменьшением β -глобинового синтеза).

С нормальным Hb A₂ и повышенным уровнем Hb F: $\delta\beta$ -талассемия или F-талассемия.

С нормальными уровнями Hb A₂ и Hb F (носительство «немного» гена). Гомозиготная гемоглобинопатия Lepore. (36). Гетерозиготная гемоглобинопатия Lepore.

4. Двойные гетерозиготные состояния по Hb Lepore и одному из структурных вариантов Hb или одному из талассемических генов $\alpha\beta$ -талассемия. Редкие формы талассемии.

1. α -Талассемия.

2. β -Талассемия.

Талассемии во взаимодействии со структурными вариантами Hb:

1. а-Талассемия с β -цепочечным вариантом.

Hb Q/ а-талассемия.

2. а-Талассемия с В-цепочечным вариантом.

а. Hb S/а-талассемия.

б. Hb E/а-талассемия.

3. β -Талассемия с β -цепочечным вариантом.

а. Hb S/ β -талассемия.

б. Hb C/ β -талассемия.

в. Hb D/ β -талассемия.

г.Нб E/β-талассемия.

VI. Наследственное персистирование фетального гемоглобина (НПФГ) (сходен с талассемией состояние в гомо- и гетерозиготных формах, включая двойны гетерозиготные состояния по одному из типов НПФГ и структурному варианту Нб).

α-Талассемии. α-Талассемии широко распространены в человеческих популяциях и представляют собой состояния, обусловленные снижением синтеза α-глобиновых цепей, входящих в состав всех трех нормальных гемоглобинов (A₁, A₂ и F). Этиологическим фактором является полная или частичная делеция α-глобиновых генов, хотя не исключено существование также и неделеционных форм α-талассемий. Накапливающийся в результате дефицита α-цепей избыток γ-глобиновых (в период новорожденности) и β-глобиновых цепей (в последующие периоды развития организма) приводит к образованию тетрамеров γ₄(Нб Barts) и β₄(Нб Н), являющихся своеобразными маркерами α-талассемических синдромов.

В настоящее время выявлена значительная гетерогенность α-талассемических синдромов, в том числе на молекулярном уровне [22, 67]. α-талассемия описана в 1955 г. независимо друг от друга D. A. Rigas в США и Gouttas в Греции. В дальнейшем последовали описания этого заболевания из других стран мира - в основном из бассейна Средиземного моря и Юго-Восточной Азии.

В России α-талассемия обнаружена в виде спорадических случаев в таджикских, узбекских, азербайджанских, армянских и русских семьях, а также среди народностей Дагестана [2, 10, 13, 8 и др].

Различают 4 основные формы α-талассемических синдромов:

1. Гомозиготная α-талассемия, возникающая вследствие полного отсутствия продукции α-цепей. Это летальное заболевание плода или новорожденного, характеризующееся развитием водянки плода с Нб Barts (70-80% от общего гемоглобина). Данная форма α-th отмечена пока только в семьях, происходящих из Юго-Восточной Азии.

2. Н-Гемоглобинопатия (или гемоглобиноз Н), обусловленная значительным угнетением α-глобиновой продукции и клинически протекающая в форме промежуточной талассемии. В неонатальном периоде у носителей аномалии Нб Н имеется 20-40% Нб Barts. Это заболевание выявлено во многих популяциях земного шара, где встречаются талассемические синдромы.

3. Малая α-талассемия (α-thi), при которой синтез α-глобиновых цепей снижен в умеренной степени и в периферической крови носителей обнаруживаются характерные для талассемии морфологические изменения эритроцитов (при наличии легкой анемии). У новорожденных (носителей этого гена) Нб Barts содержится в пуповинной крови в количестве 5-6%.

4. «Немая» форма α -талассемии (α -th₂), детерминированной геном, лишь незначительно снижающим продукцию α -цепи и не приводящим к развитию малокровия и морфологических изменений эритроцитов. Эта форма проявляется в неонатальном периоде лишь незначительным содержанием в пуповинной крови (1-2%) Hb Bart's. Эффектом, аналогичным α -th₂, обладает и ген Hb CS в гетерозиготном состоянии.

Патофизиология α -талассемией. Как уже упоминалось, первопричиной анемии, имеющейся при большинстве α -талассемических синдромов, является дефицит α -цепочечной продукции. Это ведет к снижению уровня всех нормальных гемоглобинов и прежде всего Hb A. Нарушаются как продукция клеток в костном мозге, так и их гемоглобинизация, что проявляется в виде микроцитоза, гипохромии и снижения эритроцитарных индексов. У некоторых гетерозигот может выявляться не анемия, а небольшой эритроцитоз с наличием гипохромных, недостаточно

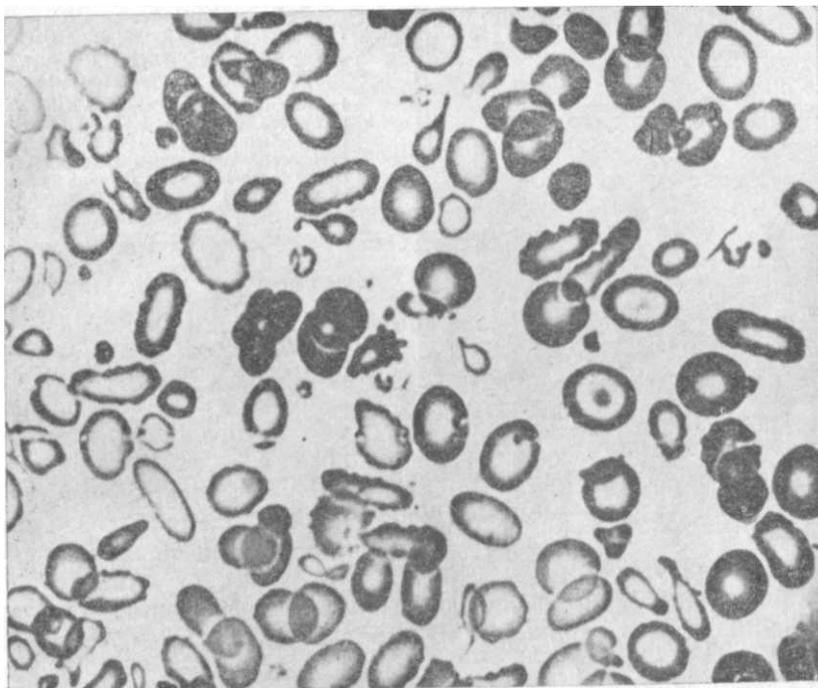


Рис. 1. Мазок периферической крови больного гемофинопатией Н. Окрашивание по Лейшману. X720 [68].

гемоглобинизированных клеток. У носителей гена α -th₂ анемии обычно не бывает.

При дефиците α -цепей в крови новорожденных накапливаются тетрамеры Hb Bart's (γ ₄), а в постнатальном периоде (в том числе у взрослых) - Hb H (ρ ₄).

Гомозиготная α -талассемия характеризуется полным отсутствием нормальных гемоглобинов и наличием 70-100% Hb Barts с примесью Hb Portland (γ ₂ ξ ₂). Hb Barts не способен переносить кислород ввиду

аномально повышенного сродства к O_2 и отсутствия эффекта Бора. Вследствие этого наступает аноксия тканей, повидимому, приводящая к водянке плода. Однако вероятно в патогенезе водянки плода может играть роль дополнительно целый ряд факторов, в настоящее время еще неизвестных.

В отличие от β -талассемии тетрамеры Hb H (β_4) более стабильны, чем агрегаты из α -цепей, и осаждаются внутри клеток более медленно. Включения β_4 образуются постепенно в более зрелых эритроидных клетках. Неэффективный эритропоэз в костномозговых эритроблестах выражен незначительно, однако иногда в них все же обнаруживают тельца включения Hb H.

Как и при β -талассемии, селезенка при H-гемоглобинопатии удаляет («выкусывает») включения с одновременным повреждением эритроцитов. До спленэктомии тельца включения в световом микроскопе при обычной окраске не видны. Их образование может индуцироваться лишь при инкубации эритроцитов с краской бриллиантовый крезиловый синий (БКС), после чего они выглядят мелкими, множественными и зернистыми (рис.1).

После спленэктомии тельца включения (уже преформированные) можно обнаружить в мазке периферической крови уже без инкубации при окрашивании БКС или метиловым фиолетовым, как в простом, так и в фазовоконтрастном микроскопе. Они выглядят уже иначе: большие, единичные и круглые, по внешнему виду напоминающие тельца Гейнца. При этом по своему составу они отличаются от телец Гейнца и состоят из преципитировавших β -цепей (β_4), в то время как тельца Гейнца представляют собой осажденные молекулы Hb A ($\alpha_2\beta_2$) и возможно, некоторых нестабильных гемоглобинов.

Клиника основных форм α -талассемии. Гомозиготная α -талассемия (водянка плода, имеющего Hb Barts) впервые описана в Малайзии в 1960 г. L. E. Lie-Injo и W. H. Jo. Смерть плода наступала либо *in utero*, либо в первые часы после рождения. При осмотре отмечались бледные, отечные плоды с массивной и рыхлой плацентой. Желтуха была легкой либо вовсе не наблюдалась. Увеличение печени на вскрытии было более значительным, чем степень спленомегалии. Легкие недоразвиты, сердце увеличено с гипертрофией желудочков. Отеки являются генерализованными, в том числе полостными (асцит, гидроторакс, гидроперикард). В различных тканях и органах обнаруживаются большие отложения гемосидерина как свидетельство выраженного гемолиза у плода.

Состав гемоглобина: от 70 до 100% Hb Barts со следами Hb Portland и Hb H; Hb A, F и A₂ отсутствуют, α -цепи вообще не определяются. Содержание общего Hb от 30-100 г/л (в среднем 60-70 г/л). В крови резкая эритробластемия с гипохромными макроцитами. Объем клеток увеличен, а ССГЭ снижено. Морфология эритроцитов

значительно изменена: анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, мишеневидные клетки и микроциты (наряду с макроцитами). Изредка попадаются и серповидные клетки. Число ретикулоцитов варьирует, но иногда достигает более 60%. В костном мозге выраженная эритроидная гиперплазия. В печени и селезенке выявляются очаги экстрамедуллярного кроветворения.

В акушерском анамнезе у матерей -рождение мертвых отечных плодов или гибель новорожденных в первые часы жизни. Нередко у матерей также имеется своеобразный отечный синдром в сочетании с альбуминурией и гипертонией.

Оба родителя являются облигатными гетерозиготами с соответствующими признаками (легкая анемия, повышение ОРЭ, морфологические изменения эритроцитов). Одна четвертая часть всех sibсов страдает водянкой плода с Hb Barts, а среди родственников в таких семьях, как правило, имеются больные гемоглобинопатией H.

Гемоглобинопатия H. Это заболевание проявляется обычно к концу 1-го года жизни хронической гемолитической анемией умеренной степени тяжести, изредка отмечается бессимптомное течение. В связи с этим среди больных более 50% взрослых, в том числе и лиц пожилого возраста. Средний уровень общего Hb порядка 80-100 г/л, однако у больных в динамике отмечаются его значительные колебания в связи с беременностью, инфекциями или приемом лекарств-окислителей. У большинства больных имеется гепато- и спленомегалия. Изменения скелета (в том числе лицевого) незначительные, очагов экстрамедуллярного кроветворения нет. Ретикулоцитоз является умеренным (5-10%), в мазке периферической крови микроцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты, гипохромия, изредка -нормобластоз (рис.1).

β -Талассемические синдромы. β -талассемические синдромы - группа наследственных нарушений, обусловленных снижением вплоть до полного отсутствия синтеза глобиновых β -цепей при нормальной скорости синтеза α -цепей (т. е. дисбалансом глобинового синтеза).

Молекулярно-генетические причины возникновения таких синдромов многообразны типов β -талассемий, их патофизиология и клиника. В связи с тем что в настоящее время β -талассемии характеризуют по ряду неоднородных признаков мутационный дефект особенности синтеза, состав гемоглобинов, клинические различия то при рассмотрении вариантов β -талассемических синдромов будут использоваться термины, смысл и содержание которых раскрыты в последующем изложении.

Генетическая гетерогенность синдромов β -талассемии. В последнее время доказана выраженная гетерогенность мутаций, приводящих к синдромам β -талассемии: β^0 -талассемия, β^+ -талассемия, немой ген β -

талассемии, гемоглинопатия с Hb Leporej наследственное персистерование фетального гемоглобина. Внутри каждого вида выявлены различные варианты со своими характерными особенностями (состав гемоглинонов, соотношение $^{\circ}\gamma$ - и $^A\gamma$ -цепей в HbH и др.).

β° -Талассемия (β° -th). Этот вид мутации характеризуется полным подавлением синтеза β -глобиновых цепей в цис-положении. Типы β° -th отличаются друг от друга по количеству и функциональной активности иРНК, интактности глобиновых генов и т. д.

β^{+} -Талассемия (β^{+} -th). Гетерогенность этого вида мутации проявляется переменным снижением уровня синтеза β -цепей. В настоящее время выделяют 2 типа таких мутаций: β^{+} th(тип 1, severe) с выраженным угнетением синтеза - β гомозиготном состоянии дает клинику большой формы талассемии; β^{+} -th(тип 2, mild) с менее выраженным угнетением - клинику промежуточной формы (наблюдается, в основном, у негритянского населения Африки и Америки) [66].

β^{+} -Талассемия (немой ген). Сходный с описанным выше, этот вид талассемии выделен из-за отсутствия повышения минорных фракций Hb (Hb A₂ и Hb F) в гетерозиготном состоянии, что может быть связано либо с затронутостью талассемической мутацией синтеза γ - и/или δ -цепей [64], либо с весьма малой экспрессивностью гена талассемии и не столь выраженным дисбалансом цепей. Выделяют два типа мутаций: β^{+} -th(немой ген, тип 1) - без клинико-гематологических признаков талассемии и со слабым дисбалансом синтеза и β^{+} -th(немой ген, тип 2) - с гематологическими изменениями и более выраженным дисбалансом.

$\delta\beta$ -талассемия ($\delta\beta$ -th). Мутации этого вида характеризуются полным подавлением синтеза δ - и β -глобиновых цепей в цис-положении. В зависимости от состава γ -цепей дифференцируют относительно доброкачественную $^{\circ}\gamma^A\gamma$ $\delta\beta$ -thi более тяжелую $\gamma\delta\beta$ -th[8].

Гемоглинопатия, обусловленная Hb Lepore. Неравный кроссинговер, приводящий к появлению неэффективно синтезирующихся гемоглинонов с гибридной $\delta\beta$ -цепью и отсутствию δ - и β -глобинового синтеза в цис-положении, может осуществляться в разных точках структурных генов. В зависимости от величины аминокислотных последовательностей δ - и β -глобинов в гибридных цепях различают Hb Lepore нескольких типов (Boston, Baltimore, Hollandia). Однако дисбаланс синтеза и тяжесть клинических проявлений во всех случаях примерно одинаковы [7].

Синтез глобиновых цепей при β -талассемических синдромах. Скорость синтеза глобиновых цепей относительно друг друга определяется методом, заключающимся в инкубации красных клеток с меченой ^3H и ^{14}C аминокислотой с последующим разделением

глобиновых цепей и определением включенной радиоактивности. Чаще оценивают р/а биосинтетическое соотношение, но иногда полезно знать и другие соотношения (не α/α , γ/α , γ/ρ и т. д.). У здоровых индивидуумов р/а отношение колеблется от 0,9 до 1,1.

У гомозигот по генам β -талассемии синтез β -цепей может либо отсутствовать $-\beta^{\circ}$ -th, либо быть резко сниженным $-\rho^{+}$ -th. В случае гомозиготной β° -талассемии Hb F является основным компонентом (96-98%), однако синтез γ -цепей не компенсирует отсутствие β -цепей: отношение $\gamma/\alpha\beta$ ретикулоцитах составляет 0,2-0,3 [27]. Свободные, синтезирующиеся в избытке α -цепи можно обнаружить в эритроидных клетках гомозигот в большом количестве. При более доброкачественном варианте гомозиготной β -талассемии (так называемый голландский тип), протекающей по типу промежуточной клинической формы, синтез γ -цепей более интенсивный ($\gamma/\alpha=0,35-0,45$) [17]. Невелик и пул свободных α -цепей. Таким образом; соотношение не α и α -цепей является одной из важнейших детерминант выраженности клинических проявлений.

Патофизиология большой формы β -талассемии. Эритроциты при β -талассемии. Избыток α -цепей. Характерные патологические свойства эритроциты больного талассемией приобретают вследствие избытка α -цепей, что можно доказать многочисленными фактами. Описана промежуточная форма гетерозиготной β -талассемии, вызванная не снижением β -глобинового синтеза, а усиленной продукцией α -цепей, так что среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГЭ) было нормальным [63]. α -талассемия, уменьшая дисбаланс синтеза цепей при сочетании с β -талассемией, дает заметно меньше проявлений неэффективного эритропоэза. Протеолитическое расщепление избытка α -цепей у гетерозигот позволяет им быть практически бессимптомными носителями генов талассемии, а слабая гемоглобинизация красных клеток компенсируется некоторым эритроцитозом.

Перегрузка эритроидных клеток железом. Важным патогенетическим звеном при большой форме талассемии являются нарушения обмена железа в гемоглобинпродуцирующих клетках. Вследствие сниженного тотального синтеза Hb и потери гемов преципитировавшими α -цепями железо накапливается в эритроидных клетках в большом количестве. Синтез гема блокируется на стадии образования δ -аминолевулиновой кислоты, (АЛК) ингибированием АЛК-синтетазы накопившимися метаболитами. Железо насыщает молекулы апоферритина, количество которых в 10 раз превышает нормальный уровень. Достигнув высокого железо-белкового соотношения, молекулы апоферритина протеолитически расщепляются с образованием значительного числа гранул гемосидерина (сидеросом), что означает перегрузку белковой системы клетки

железом. После насыщения апоферритиновых молекул возникает и начинает нарастать пул «неспецифического» железа [46], характерный для перегруженных железом организмов, который способствует пероксидазному повреждению мембран.

Будучи генетически не детерминированными, нарушения в обмене железа находятся в неразрывной связи с синтезом НЬ -основным железосодержащим белком.

Таким образом, вследствие разнообразных, до конца еще не изученных причин эритроидная клетка часто гибнет внутри костного мозга, а если и выходит в кровяное русло, то задерживается в селезенке, где также происходит процесс удаления телец включения. В последнее время высказывается мнение о механизме узнавания макрофагами эритроцитов при большой талассемии как клеток с неравномерным распределением остатков сиаловой кислоты на их поверхности. Фагоцитоз талассемических эритроцитов *in vitro* макрофагами осуществлялся в 20 раз быстрее, чем нормальных [69]. Резко усиленная деструкция эритроидных клеток *insitu* и в селезенке признак неэффективного эритропоэза.

Для большой формы талассемии постоянным признаком является спленомегалия, вследствие как «гипертрофии рабочего органа», так и перегрузка железом. Увеличение селезенки (в 10 раз и более) усугубляет течение анемии гиперволемией (спленической гидремией). Часто возникает вторичный гиперспленизм с вытекающими отсюда осложнениями.

Перегрузка организма железом. Важным патогенетическим звеном в клинике гомозиготной β -талассемии является перегрузка организма железом вследствие сниженной утилизации железа красными клетками крови, увеличенной абсорбции в кишечнике и особенно в последнее время в связи с введением интенсивных трансфузионных программ-дополнительной нагрузки железом с переливаемой кровью. Повышение сывороточного железа, подъем сывороточного ферритина отражает процесс накопления металла в тканях. Общая железосвязывающая способность сыворотки снижается. Постепенно начинается накопление гранул -гемосидерина во внутренних органах. Когда железосвязывающая способность апоферритина истощается, железо может образовывать соединения с другими белками, в норме не существующие, что приводит к нарушению метаболизма клеток и дегенеративным изменениям органов. Особенно страдают паренхиматозные клетки печени, эндокринных органов, клетки сердца. Железо НЬ перелитой крови депонируется в селезенке после естественной смерти эритроцитов, а всосавшееся в кишечнике - непосредственно в паренхиматозных клетках.

Новововлеченный в синтез Нв, несмотря на частичное ингибирование его синтеза, обнаруживается в избытке, что приводит к

появлению в организме продуктов его усиленного катаболизма: в сыворотке немного повышен неконъюгированный билирубин, снижены или отсутствуют гаптоглобин и гемопексин, в моче - аномальные дипиррольные соединения. За счет усиленного желчекамнеобразования возможны приступы калькулезного холецистита.

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные патогенетические механизмы характерны для тяжелых форм β -талассемических синдромов. Для малой и минимальной клинических форм замечены лишь следовые, стертые признаки-последствия глобинового дисбаланса. Именно поэтому эти формы объединяют под названием *thalassemia* (т. е. штриховая, следовая талассемия).

Клинические формы талассемии. Большая форма (*thalassemia major*). Клинические проявления большой формы β -талассемии становятся заметными, начиная примерно с первого года жизни ребенка и вначале не несут специфических черт: отставание в весе, бледность кожных покровов, приступы лихорадки. Однако обычно уже к концу второго года жизни отчетливей выступают признаки анемии и неэффективного эритропоэза, возникает необходимость в гемотрансфузиях. Иногда по возрасту ребенка, при котором переливания эритромаcсы становятся жизненной необходимостью, большую талассемию делят по степени тяжести: до 2 лет (А), до 5 лет (Б), после 5 лет (В) [[43-48]. Без трансфузий анемия тяжелая: НЬ 20-60 г/л, эр. 2-3-10¹²/л.

В мазках периферической крови - широкий полиморфизм, прежде всего анизопойкилоцитоз. Наряду с нормохромными нормоцитами в большом количестве встречаются слабо гемоглобинизированные клетки-мишеневидные, шлемовидные, гипохромные; клетки, измененные при удалении телец включений - каплевидные, клетки-фрагменты, а также микросфероциты, микроциты. Тельца включения выявляются при окраске окислительно-восстановительными красителями лишь у больных с удаленной селезенкой. Выявляется базофильная пунктация эритроцитов, ретикулоцитоз, в тяжелых случаях - нормобластоз. В пунктате костного мозга - эритроидная гиперплазия с морфологически измененными эритробластами, в основном полихроматофильными, сидеробластами, многочисленными тельцами включений в цитоплазме, единичные в ядре. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена (причины пока точно не установлены).

Характерны изменения костной системы при большой талассемии. Деформация черепа приводит к характерному «лицу больного анемией Кули» (*facies Cooley*): башенный череп, увеличение верхней челюсти с отделением орбит и манголоидных разрезом глаз, выступанием резцов и клыков, нарушением прикуса и другими

одонтологическими проблемами. Рентгенологически определяют симптом «волосатого черепа» или «ежика» (игольчатый периостоз), расширение диплоэтического пространства, усиление трабекулярного рисунка, нарушение пневматизации пазух, осложняющееся синуситами, остеопороз, облитерация *laminadura* и др. В длинных трубчатых костях расширены костномозговые полости, кортикальный слой истончен, часты патологические переломы. При рентгенографии грудной клетки иногда находят псевдоопухолевые образования: очаги экстрамедуллярного кроветворения, которые при локализации в паравертебральных каналах могут приводить к симптомам спинальной миелопатии и компрессии спинного мозга [51-54].

Обязательный признак большой формы - увеличенная селезенка. Однако считается, что спленэктомия показана лишь в случаях осложнений со стороны селезенки: механической компрессии внутренних органов и явлений гиперспленизма. Во втором случае на фоне развивающихся лейкопении и тромбоцитопении возникают вторичные инфекционные осложнения и геморрагические симптомы. Массивная спленомегалия приводит также к гиперволемии, утяжеляя проявления анемии.

В связи с увеличенной потребностью в фолиевой кислоте при ее недостатке гемопоэз может приобретать мегалобластический характер.

Надо заметить, что интенсивные режимы гемотрансфузий, особенно если их начинают с раннего возраста, могут подавлять или отодвигать во времени развитие симптомов анемии и неэффективного эритропоэза. Так, возможно поддержание уровня *Hb* свыше 100 г/л, гематокритной величины свыше 0,3 л/л, при этом костные изменения наступают значительно позже и не ведут к тяжелым деформациям, а спленомегалия не бывает столь выраженной. Однако острее становятся проблемы, связанные с перегрузкой организма железом.

У больных большой талассемией начиная примерно с 8-10 лет возникают, а через несколько лет и выходят на передний план осложнения, связанные с гемосидерозом внутренних органов..

Процесс гемосидероза миокарда, преимущественно субэндокардиального, сопровождается кардиомегалией, приступами вторичного возвратного перикардита и различными видами аритмий. После появления сердечных симптомов примерно в течение года развивается застойная сердечная недостаточность, которая является основной причиной смерти больных анемией Кули. Они умирают в среднем в возрасте 17 лет. Разработана классификация стадий сердечной симптоматики у больных талассемией с использованием клинических данных, данных эхокардиографии (ЭхоКГ),

радионуклидной кинезангиографии (РК) и 24-часово электрокардиографии (ЭКГ) [40-57].

Стадия I. Отсутствие симптоматики; ЭхоКГ: легкое утолщение стенки левого желудочка; РК: норма; ЭКГ: норма.

Стадия II. Слабая утомляемость при физической нагрузке; ЭхоКГ: дилатация и утолщение стенки левого желудочка, нормальный сердечный выброс;

РК: сердечный выброс нормален в покое, но не нарастает или даже падает при нагрузке; ЭКГ: редкие атриальные и вентрикулярные экстрасистолы.

Стадия III. Пальпитация и/или застойная сердечная недостаточность: ЭхоКГ: сниженный сердечный выброс; РК: сердечный выброс нормален или снижен в покое, снижен при физической нагрузке; ЭКГ: частые экстрасистолы, блокады сердца.

Гепатомегалия в основном является последствием гемосидероза, очаги экстрамедулярного гемопоэза малы. Железо накапливается в паренхиматозных, фагоцитирующих клетках, а также в междольковых пространствах, что ведет к фиброзу, который при сочетании с интеркуррентными гепатитами может вызывать и цирроз печени. Обычно незначительно повышен непрямо́й билирубин (до 0,02 г/л), трансаминазы в отсутствие гепатита в норме. Изредка наблюдаются приступы калькулезного холецистита. Частое осложнение большой талассемии - сахарный диабет, обусловленный гипофункцией поджелудочной железы и резистентностью к инсулину. Патогенез постоянного признака -задержки в физическом и половом развитии -пока изучен недостаточно. У юношей - низкий уровень тестостерона, хотя сперматогенез соответствует возрасту; у девушек - задержка мензеса, недостаточность лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Другие нарушения - гипотиреоз, увеличенное содержание АКТГ, гипофункция паращитовидных желез - редкие осложнения талассемии.

Изменения мочевой системы при большой форме еще слабо изученный вопрос, однако симптомы со стороны этой системы сводятся к следующему: 1) увеличенная аминокацидурия; 2) сдвиг рН мочи в щелочную сторону; 3) снижение концентрационной способности почек [81]. Редкое осложнение - медуллярный фиброз с изостенурией и резистентностью к АДГ.

В заключение следует отметить, что выраженность проявлений перегрузки организма больного железом находится в прямой зависимости от числа и объема гемотрансфузий и в обратной зависимости от дозировки, периодичности и других фармакотерапевтических особенностей приема хелаторов - препаратов, выводящих железо из организма. При регулярной терапии хелаторами (десферал) гемосидероз эндокринных органов выражается в субклинической степени, возможен и регресс фиброза

печени. Однако гемосидероз сердечной мышцы необратим и лишь может быть отдален по времени.

Н а б л ю д е н и е : 1. Пробанда М-ва М., 12 лет фото 1 больной большой талассемией, по национальности арабка, поступила в гематологическую клинику Андижанского мединститута 12.1У.1976 г года из Пахтаабадского района с диагнозом: анемия неясной этиологии. При поступлении, со слов родителей, её беспокоила сильная общая слабость, иктеричность кожных покровов, отставание в росте и развитии. Эти явления наблюдались со второго года жизни. Каждый год 2-3 раза лечится в районной больнице препаратами железе, витаминами, однако эффект незначителен.

Общее состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Девочке ростом соответствует 5-летнему возрасту, с бледно-иктеричной окраской кожных покровов, пониженной упитанности, форма черепа "башенная", с вдавленное переносицей, широкой скуловой костью. Нижние конечности деформированы по типу genu valga асимметричный огромный живот за счет увеличения печени и селезенки. Печень выступает из-под края реберной дуги на 12 см, селезенки - на 8-9 см (фото1). Врентгенограмме симптом ёжик пробанда М-ва М фото 2.

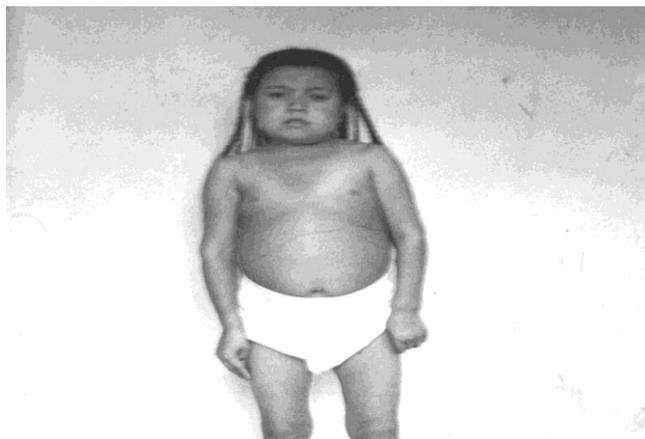
Общий анализ крови: эритроциты - $2,7 \times 10^{12}/л$, общий Нв -47 г/л, гематокрит - 12%, ОРЭ - 0,25 - 0,52%, ретикулоциты - 56‰, лейкоциты - $6,2 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные - 69%, лимфоциты - 25%, моноциты - 2%, СОЭ - 11 мм/ч (таблица1) качественная проба на определение активности фермента Г-6-ФДГ эритроцитов по Бернштейну отрицательная. Нв А₂ - 8,25%, Нв Д - 27,2% (рис. 22), Нв F - 0,27%, СДЭ - 6,7, СОЭ - 74 μ, ССГЭ - 17 γγ, нормобласты - 9%. Выраженный анизо-пойкилоцитоз, овалоцитоз, полихромазия эритроцитов, мишеневидные эритроциты - 11 в поле зрения (рис. 2).

Диагноз: β-талассемии/ Нв Д. Необходимо обследовать и других членов семьи.

У м а т е р и пробанде Нв Д - 21,1% (таб. № 1), Нв F -1,41%, Нв А₁- 33%, ОРЭ - 0,32-0,48%, базофильная пунктация эритроцитов, мишеневидные эритроциты в каждом поле зрения. Диагноз: малая β-талассемия.

У о т ц а пробанда ОРЭ - 0,30-0,54%, Нв F - 0,72%, Нв А₂ - 5,88%, мишеневидные эритроциты. Диагноз: малая талассемия, Нв А₂вариант.

У с т а р ш е й с е с т р ы пробанда (М-ва М) ОРЭ -0,52-0,52%, СОЭ - 81μ, ССГЭ - 37γγ, ретикулоциты - 5‰, Нв 2,11%, Нв А₂ - 4,67%, микроцитоз, овалоцитоз, звездчатые эритроциты, гипохромия, единичные мишеневидные клетки. Диагноз: минимальная β-талассемия, Нв А₂ вариант. Фото 1 Пробанда М-ва М 12 лет.



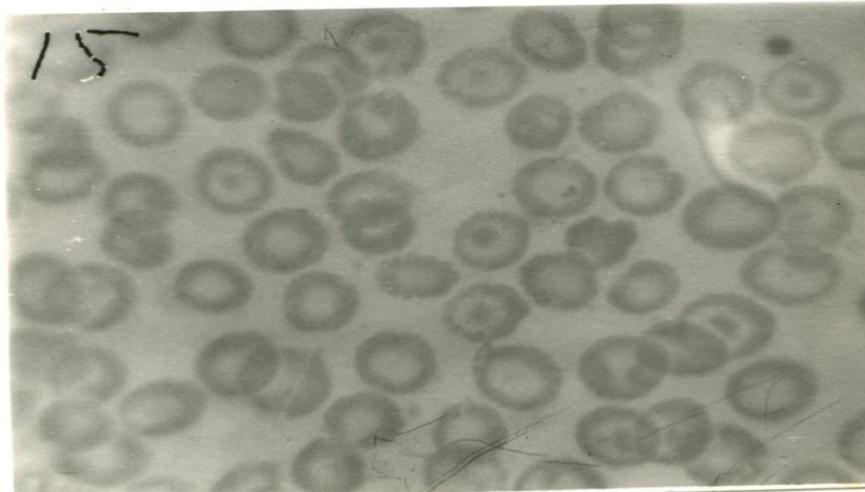


Фото 2^а - Мазок периферической крови пробанда М-ва М 12 лет

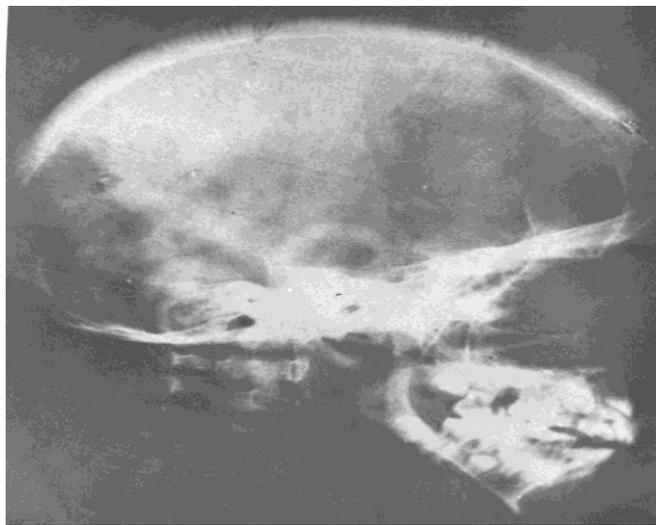


Фото 2^б-рентгенограмма черепа симптом ежик пробанда М-ва М.

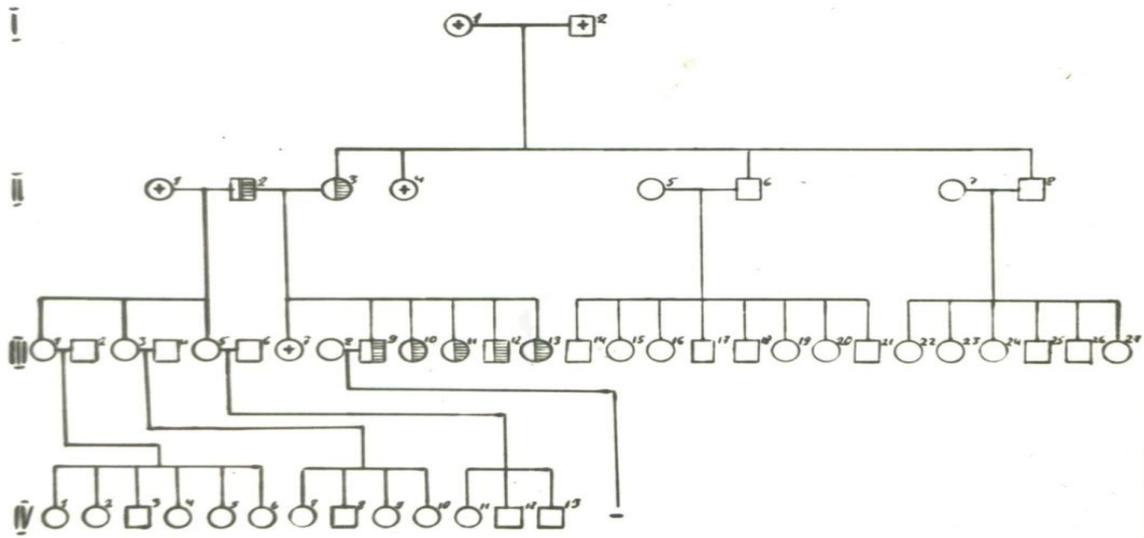


Фото 3-Родословной семь пробанда М-в М 12 лет.

Таблица №1

Результаты лабораторных исследований членов семьи пробанда М-вой М.

Фамилия, имя	Возраст в годах	Родственные отношения	Нв г/л	Эритроциты $10^{12}/л$	Цветовой показатель	Величина гемоглокрите об. %	ОРЭ, %	СДЭ β	СОЭ β3	ССГЭ %	Ретикулоциты, %	НвЕ, %	НвА ₂ , %	НвД, %
М-ва М.	12	Пробанд	47	2,7	0,5	12	0,24-0,52	6,5	74	17	56	0,27	8,25	27,2
М-ва	49	Мать	111	3,9	0,8	38	0,32-0,48	-	56	26	1,4	1,41	4,33	21,1
М-в И.	68	Отец	136	4,48	0,8	46	0,33-0,50	-	76	31	3	-	5,88	-
М-ва Х.	20	Сестра	128	4,46	0,8	44	0,30-0,54	7,0	89	27	3,7	-	4,67	-
М-ва М.	18	Сестра	129	4,38	0,8	42	0,32-0,52	-	81	37	5	2,11	5,81	-
М-в А.	15	Брат	134	4,6	0,8	44	0,34-	6,8	86	24	8	1,13	5,72	-
М-в Г.	26	Брат	118	4,0	0,87	33	0,32-0,48	6,8	81	29	4	3,14	5,9	-

Рис 3 Родословная семьи пробанда М-вой М 12 лет.

У младшей сестры пробанда (М-ва М) ОРЭ -0,32-0,52%, СОЭ – 81μ, ССГЭ – 37 γγ в ретикулоциты – 5‰, Нв F ,11%, Нв А₂ – 5,81%, овалоцитоз, мишеневидные эритроциты единые, диагноз: минимальная β-талассемия.

У старшего брата пробанде (М-в А.) ОРЭ -,52%, СОЭ – 86 μ, ССГЭ – 24 γγ, ретикулоциты – 8‰, Нв F ,13%, Нв А₂ микроцитоз и мишеневидные эритроциты. У старшего (М.-в Т., 26 лет) имеются также характерные морфологические изменения красной крови, увеличение ОРЭ, Нв А₂ – 15,9 и 4,67%, есть у обоих обнаружены признаки минимальной талассемии (таблица 1).

Результаты исследования этой семьи показывают, что, хотя у отца пробанда, двух сестер и братьев нет анемии, у них всё же имеются морфологические признаки в виде мишеневидных, овалоцелочных эритроцитов, повышения ОРЭ и Нв А₂, а у матери к тому же отмечается склонность к анемии. Вышеприведенные данные дают нам основание сделать вывод, что у пробанде гетерозиготная по Нв А₂ – талассемия и гемоглобинопатия Д(Нв Д– 27,2%, фото 1) с выраженной клинической картиной гемолитической анемии, то есть анемия Кули. Нв Д отдифференцирован от Нв δ (пробе на растворимость по Итану и проба на серповидность 2% раствором метабосульфита натрия были отрицательные).

Изучение родословной семьи пробанда М-вой М. показало (рис.3), что отец (II-2) пробанда дважды был женат, от первого брака имеет трёх дочерей, все они и их дети здоровы. Однако от второго браке из 6 детей все 5 живых являются гетерозиготными носителями заболевания, поскольку мать (II-3) и отец (II-2) являются гетерозиготными носителями гена Нв А₂ (4,33 и 5,88% соответственно). Два брата (III-9 и 12) и две сестры (III-10 и 11) пробанда являются также гетерозиготными носителями гена гемоглобине А₂ и старший брат её, хотя и женат 7 лет, страдает бесплодием. Самая старшая сестра (III-7) пробанда умерла на 2 года жизни, причина смерти неизвестна. Со слов родителей, она страдала анемией и желтушным синдромом, поэтому, по всей вероятности, у неё была большая талассемия. Анализ родословной этой семьи интересен еще и тем, что пробанд унаследовала от матери (II-3) Нв Д. Диагноз: компаундное состояние – β-талассемии/Д-гемоглобинопатии.

Наблюдение 2 У больного ребенка А-в М. 7 лет, при осмотре отстаёт в росте (102см) и развитии, монголоидный лицо, бещенный череп, вдавленный переносица кожные покровы соломенно желтого цвета, склеры глаза иктеричны, огромный живот (фото 4).



Фото 3 а



Фото 3б Большая форма β -талассемия Наманганская область, Туракурганской район пробанд А-в и в возраста 2 лет гепатоспленомегалия фото 3 а и 3б.

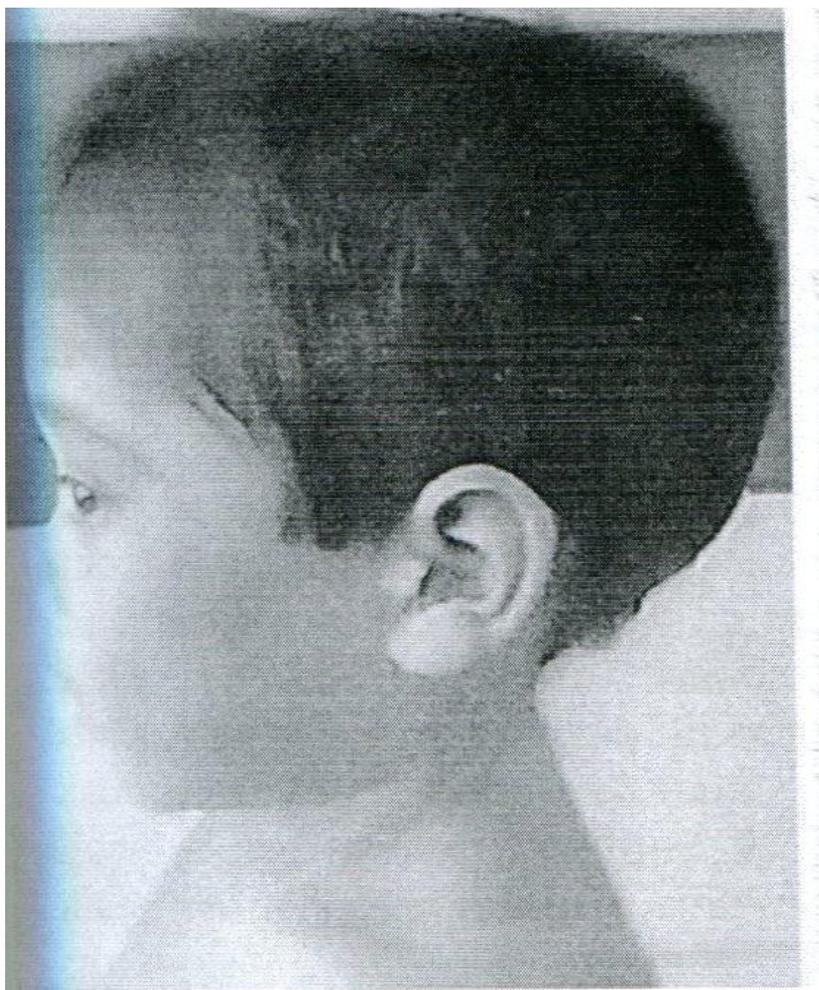


Фото 4 Ребенок А-в /М 7 лет. большой β -талассемией, из Фергенской области, город Маргилан

В легкие везикулярные дыхание, границы сердца в пределах нормальных, АД 115/75 мм/рт.ст, пульс 82 ударов в минуту. В общей развернутой анализе крови гемоглобин 74г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,7, ретикулоциты 19, нейтрофилы палочкаядерные 4%, сегментоядерные 38%, лимфоциты 54%, эознофилы 2%, моноциты 2%, средней объем эритроциты 71,4 μ , СОЭ 8мм/час, осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) составляет 0,26-0,51% т. е расширены в обе сторону в электрофореграмме Нв А₂ 9,6 %, НвF2,1% Нв А₁ -88,8 %. При микроскопия отмечает гипохромия эритроцитов, выраженный анизо-пойкилоцитоз, более 10 мышневидными эритроцитама в каждом полезрения микроскопе с преобладанием микроцитоза.

Печеночная проба: общий билирубин 70,6 мкмоль/л, прямой 11,8, непрямой 58,8, очень высокий в норме 1,2-15,7 мкмоль/л. Аспаратаминотрансаминаза высокая 29, при норме до 0,40, аланин аминтрансфераза также высокая 52 (см. таб 2 а и б.).

Больной ребенок А-в М. 7 лет, находится на диспансерном учете у нас гематологическом отделении клиник АнДГосМи. Периодически получает трижды отмытые эритроцитарная масса и консервативное лечение, в виде витамин В₁₂, фолиевая кислота и другие симптоматические лечение.

На основании объективных данных отставания в росте, развитии, деформации черепа, вдавленные переносицы, ребенок больного анемией кули (facies Coolly), спленомегалия, гепатомегалия, гипохромная анемия (Hb 74 г/л), осматический резистентные эритроциты (ОРЭ) расщарены в обе стороны, увеличение Hb A₂, Hb F(2,1%) наличие более 10 мишесновидных эритроцитов, выражен анизо-пойкилоцитоз, билирубинемия крови, особенно засчет непрямой фракции 58,8% выставлен диагноз большая бета-талассемия сплено-гапатомегалическими, анемическими синдромами.

Больной ребенок находится на диспансерном учете у нас в клинике АнД ГосМИ и в гематологической отделении областной детской клинической больнице и периодически получает свежее отмытую эритроцитарную массу и плазму крови. Из родословный пробанда А-в М. 7 лет видно, что мать (II-7) и отец (II-8) наверняка оказались гетерозиготные носители гена бете-талассемии. Оба они практически здоровые, только страдают гипохромной анемией. У матери гемоглобин 74 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12/л}$, анизопойкилоцитоз 6,7,9 мишесновидные эритроциты. У отца гемоглобин 83^{г/л}, 5-6-эритроциты в поле зрения микроскопе, Мало того пробанд А-в М 7 лет – их сын клинически и лабораторно доказанный больной большой β-талассемией. Если внимательно следит в схеме родословной среди 25 sibцов в III-поколении у старшей сестры сын (III-10) в возрасте 6 лет умер желтушном синдромом, который страдал с 2-х летнего возраста. А среди 17 sibцов IIго поколения у отца младший брат (II-17) также умер в раннем детстве от болезни желтушном синдромом в возрасте 8 лет, которые удалось установить при тщательном сборе анамнестических данных среди близких родственников пробанда А-в М. 7 лет.

Заключении необходимо объяснить и рекомендовать всем членам II и III поколения чтобы они прошли клинико-лабораторные обследования и консультировались у специалиста генетика-гематолога, чтобы спасти будущих поколений от этой наследственной болезни крови.

Наблюдение 4 Больной ребенок Т-в Д 10 лет по национальности узбек. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. В росте и развитии он отстает значительно, бащеный череп, монголоидный лицо, вдавленная переносица (см. фото 5 Т-в Д лет).

Кожных покровы и выдымые склеры глаз иктерично, светло соломенного цвета, аускультативно в легкие везикулярные дыхание, тоны сердца ясные.

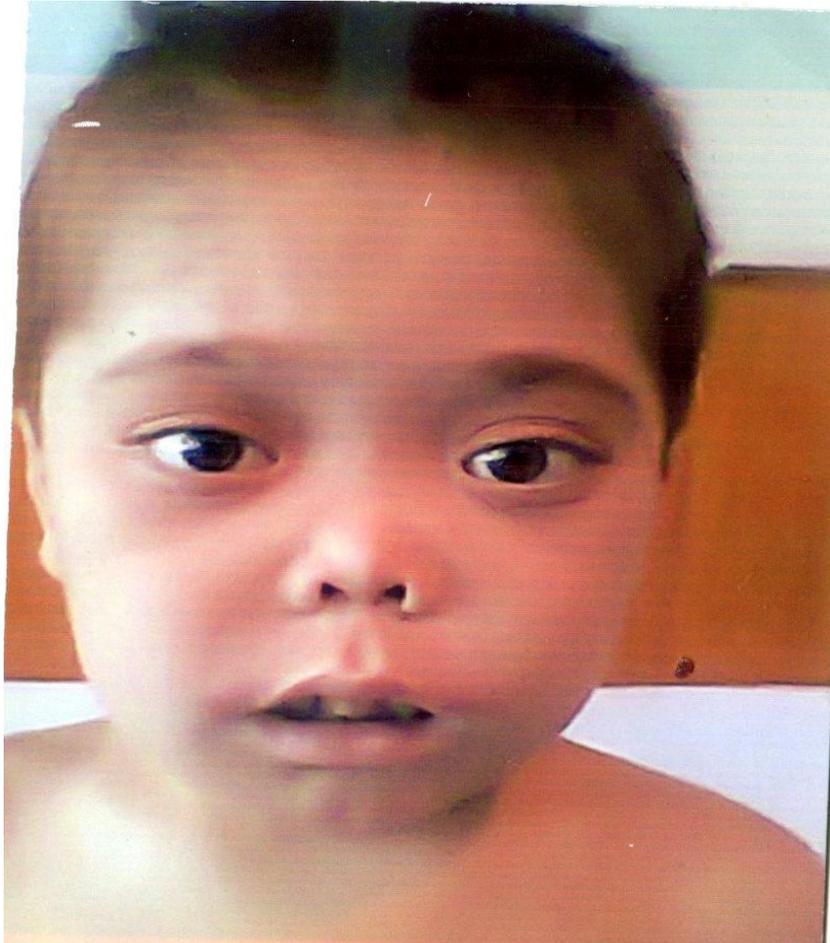


Фото 4 а больной Т-в Д 10 лет. Большой талассемий. Ферганский вилоята, Чимён.
В апреле месяце 2015 г. произведено спленэктомия.

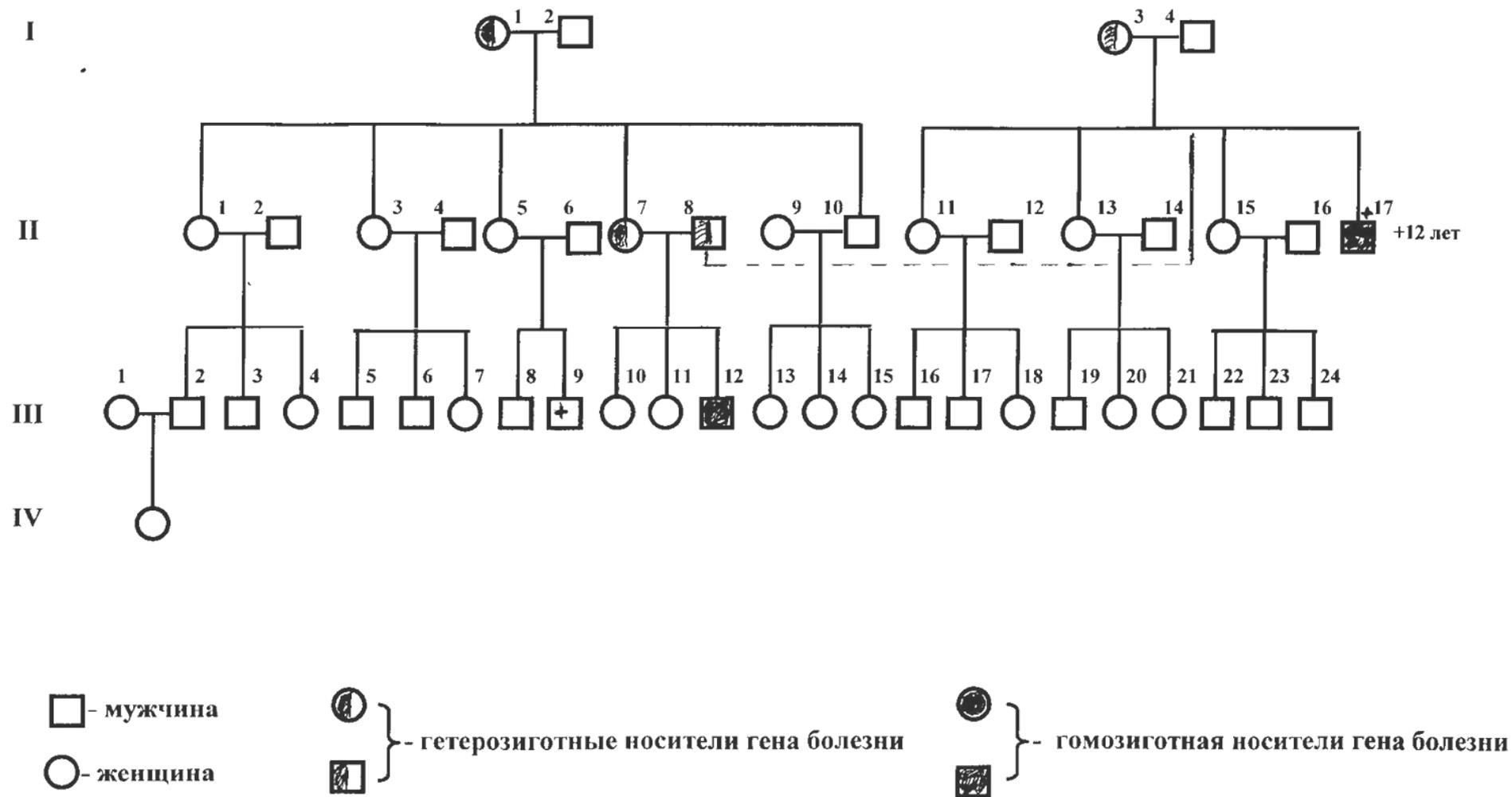


Рис.4. Родословная пробанда А-в М. 7 лет.

Пульс 96 ударов в минуту, регулярные. Живот резко увеличен. Селезенка выступает из под реберной дуги на 7-8 см, печень на 6 см плотно-эластической консистенции, физиологические отправления регулярные. (фото 5)

Общий анализ крови гемоглобин 43 г/л, эритроциты $1,5 \times 10^{12/л}$, тромбоциты $60 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 43%, эозинофилы 2%, лимфоциты 48, СОЭ 20 мм/ч при микроскопии эритроцитов гипохромия, выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты с преобладанием микроцитоза.

Больной ребенок Т-в Д 10 лет находится под нашим наблюдением и состоит на "Д" учете детской областной больницы и периодически получает трансфузию отмытых эритроцитарных масс, витаминов группы В (В₁₂, В₆, фолиевая кислота и др) симптоматическое лечение с диагнозом большая β-талассемия в компундное состояние с Нв FC.

Последний анализ крови от 8.06. 2014 г гемоглобин 69,5 г/л; эритроциты $3,4 \times 10^{12/л}$; цветовой показатель 0,6; тромбоциты $175 \times 10^9/л$; лейкоциты $6,9 \times 10^9/л$; палочкоядерные 4%; сегментоядерные 45%; эозинофилы 3%; лимфоциты 46%; базофилы 3%; СОЭ 10 мм/ч.

Молодые родители узнав что у сына наследственные болезни крови, отказались от дальнейшего исследования других членов семьи

Промежуточная форма (thalassemia intermedia). У больных с промежуточной формой талассемии в основе патогенеза также стоит дисбаланс синтеза глобинов, хотя в целом и не такой глубокий, как при thalassaemia major, поэтому клиническая симптоматика качественно очень похожа на большую форму, отличаясь меньшей экспрессивностью симптомов (37). Главная отличительная черта больных этой формой способность поддерживать гемоглобин без переливания крови на уровне 60-100 г/л, т. е. трансфузии не являются жизненной необходимостью, за исключением случаев стрессовых воздействий (интеркуррентные заболевания беременность, операции и т. д.).

Такие больные способны доживать до зрелого возраста и иметь потомство. У них обычно бывают выражены симптомы забелевания как правило, на 10-20 лет позже, чем при большой форме. Однако основной причиной смерти таких больных часто является также сердечная недостаточность.

Наблюдения 5. Родословная семьи Э-в А. 26 лет представляет интерес тем что, в этой семье от матери носителей гена β-талассемией родились 7 детей (сибцы), из них 4 (53,1 %) больные β-талассемией, в том числе 2 (50%) мальчика II-6 и 2 страдает β-талассемией средней формой, ещё 2 (50%) девочек II-1,7,13 страдают β-талассемией малой формой

Таблица 2 а

Общий анализ крови больного ребенка А-в М 7 лет.

Наименование анализа	Результат	Норма
Эритроциты (RBC)	3	3.5-5 *10 ¹² /л
Концентрация гемоглобина (HGB)	74	110-160 г/л
Лейкоциты(WBC)	9.7	4-10*10 ⁹ /л
Нейтрофилы сегментоядерные	38	50-70 %
Нейтрофилы палочкоядерные	4	1-6 %
Эозинофилы %	2	0.5-5 %
Базофилы %	0	0-1 %
Лимфоциты %	54	20-40 %
Моноциты %	2	3-11 %
Тромбоциты (PLT)	25	180-320 *10 ⁹ /л
Средний объём тромбоцитов (MPV)	7.5	7-11 фл
Ширина распределения тромбоцитов (PDW)	15.3	15-17 фл
Тромбокрит (PCT)	0.019	0,108-0,282%
Гематокрит (PCT)	21.6	37-48 %
Средний объём эритроцита (MCV)	71.4	82-95 фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	24.5	27-31 пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	343	320-360 г/л
Ширина распределения эритроцитов - коэффициент вариации (RDW-CV)	26.7	11.5-14.5%
Ширина распределения эритроцитов - стандарт отклонения (RDW-SD)	58.7	35-56 фл

Таблица 2 б

Печеночные пробы больного ребенка А-в М 7 лет.

Наименование анализа	Результат	Норма
Общий билирубин	70,6	0-18,81 мкмоль/л
Прямой билирубин	11,8	0-4,27 мкмоль/л
Непрямой билирубин	58,8	1,2-15,7 мкмоль/л
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	29	муж 0-40 U/L жен 0-32 U/L
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	52	муж 0-38 U/L жен 0-31U/L

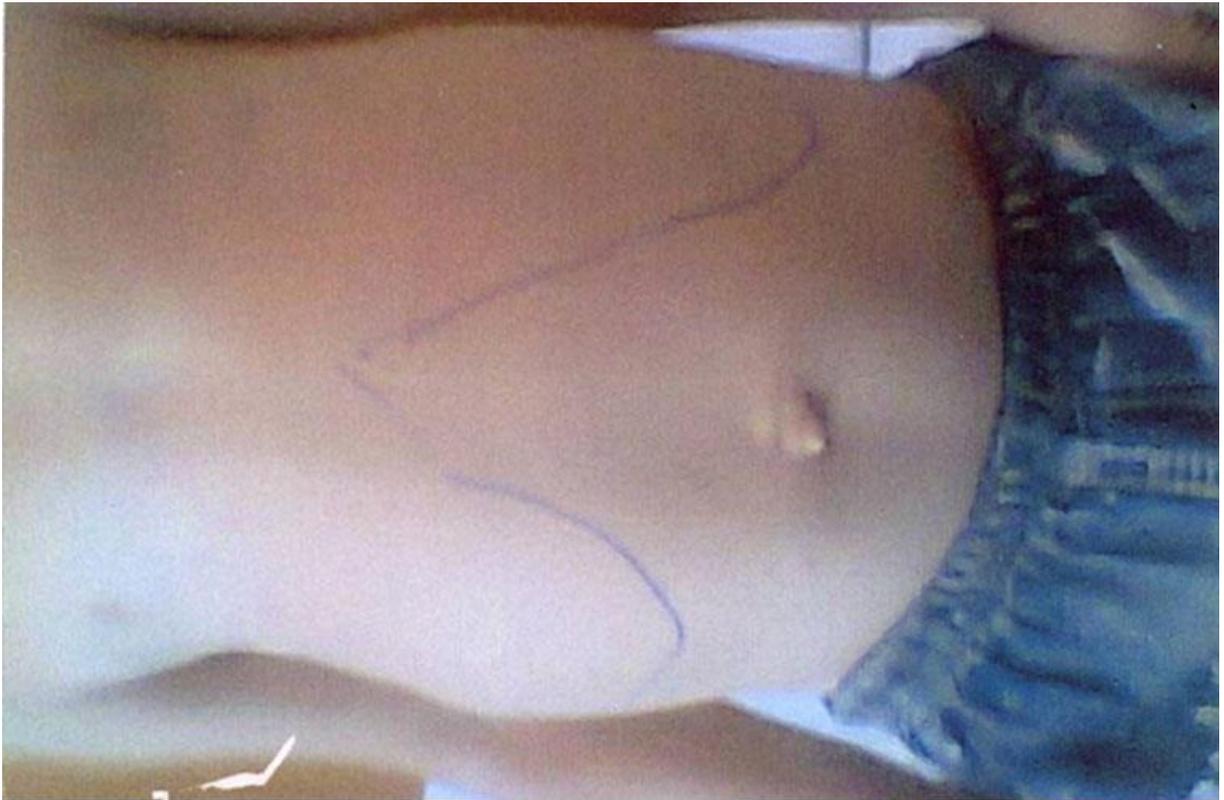


Фото 5 Ребенок большой β -таласемией, возраста 10 лет
Ферганская область, Ферганский район, село Чимён

Здесь еще представляет интерес от 3-го рода у матери родились двойняшки мальчик и девочка, мальчик II-6 страдает средней β -талассемией, девушка II-7 малой страдает малой β -талассемией, по видимому они родились от разнояцевых близнецов. Здесь следует отметить что отец и мать больных (I-2) гетерезиготных по β -талассемии поскольку оба сыновей их страдали средней степени β -талассемией, а отец умер 1995 г не был обследован.

Пробанд Э-в А. 26 лет при поступлении в гематологической отделении клинику жаловался на общую слабость, головокружения, дискомфорт в животе.

При объективной обследовании правильного типа телосложения, кожные покровы бледно соломенно-желтого цвета, склеры глаз иктеричны. Периферические лимфоузлы не увеличены, непальпируются. Грудная клетка обычной формы перкуторно легочной звук, при аускультации везикулярное дыхание. Сердца – тони ритмичные границы абсолютной и относительной тупости в пределах нормы. Пульс 88 ударов в минуту ритмичен, АД 116/80 мм.рт.столба. Язык обложен сероватым налетом, живот увеличен, печень у края реберной дуги, селезенка выступает из подреберной дуги на 7-8 см, физиологические отправления нормально.

У пробанда Э-в А. (II-2) гемоглобин 57г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,7, ретикулоциты 19%, тромбоциты $96,3 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,2 \times 10^9/л$, палочкаядерные 7%, сегментоядерные 68%, лимфоциты 24%, эозинофилы, Hb A₂ 12.2%, Hb F-6%. ОРЭ – эритроцитов увеличены в обе стороны (см. родословной пробанда Э-в А. рис. 5).

В микроскопия гипохромия эритроцитов, выраженный анизопойкилоцитоз, миценовидные эритроциты 9-10-12 в поле зрения микроскопа.

Старший брат пробанд (II-6) и старшая сестра (II-7) близнецы оба болеют средней и малой формой β -талассемией по всей вероятности не однойяцевый а разнояцевые близнецы, поскольку степень тяжести болезни у них разные.

Пробанд Э-в А и его старший брат Э-в Х. β -талассемия промежуточная форма, Hb A₂F вариант. Лабораторные данные исследования членов семьи представлены в таблице 3.

Как видно из фотоснимки пробанд Э-в А. и его старшего брата Э-в Х. обоим сделаны спленэктомии. Если до спленэктомии они обращались на стационарное лечение ежегодно по 2,3 и иногда 4 раза нуждались на консервативного лечения в комплексе витаминотерапии включая витамин В₁₂, В₆, фолиевая кислота, печеночные протекторы вплоть до трансфузии 3-хкратно отмывтые эритроцитарные массы и другие симптоматические лечение. После спленэктомии они себя считает на много здоровее и изредка приходит показать себя и получают только консультативное и

амбулаторного лечения. Последний 5-10 лет они не нуждались на стационарное лечение.



Б

А

Фото № 6 больных братья Э-в А.(А) и Э-в Х.(Б) промежуточной формой β -талассемией

Малая форма (thalassemia minor). К этой форме талассемии относятся практически здоровые лица с довольно характерными лабораторными показателями (см. ниже). В связи со сбалансированным синтезом глобинов в костном мозге больные избавлены от проблем, связанных с неэффективным эритропоэзом и перегрузкой железом. Можно отметить умеренный эритроцитоз $-5,1 -5,8-10^{12}/л$ [54] на фоне субнормальных цифр НЬ $-100-130$ г/л [53, 31, 32, 58]. В мазке периферической крови микроциты, гипохромные и мишеневидные эритроциты. Спленомегалия небольшая, бывает в 20% случаев или реже. Однако бывают и варианты без клинических проявлений. Полиморфизм зависит от генетических вариантов или от характеристики популяции, где обнаруживается В-талассемия. Например, у итальянцев и турков она более выражена, чем у жителей

Юго-Восточной Азии [53, 31, 32, 58]. Клиническое значение малой формы талассемии в том, что она утяжеляет течение анемии при дефиците железа или фолиевой кислоты. Основное значение установления диагноза гетерозиготной β -талассемии (а именно она чаще всего течет по малой форме) состоит в определении генотипа потомства, а также в подборе супружеских пар с целью медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики.

Минимальная форма (thalassemia minima). При этой форме талассемии нормальные показатели Hb. Изменения морфологии эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, мишеневидные клетки) наблюдаются в незначительной степени или отсутствуют. Имеются специфические для талассемии отклонения в данных специальных лабораторных исследований, указывающие на изменение синтеза глобинов.

Лабораторная диагностика. Для тяжелых клинических форм (большая и промежуточная) углубленные лабораторные методы носят скорее не диагностический (так как клиника заболевания довольно яркая), а исследовательский характер, т. е. уточняется генотип больного, делается прогноз заболевания, намечается терапевтическая тактика. Для легких клинических форм, напротив, лабораторные методы диагностически ценны в плане медико-генетического консультирования, антенатальной диагностики, а также в плане скринирующих программ по выявлению талассемии среди различных популяций.

Определение Hb F, количества F-клеток и состава γ -цепи Для количественной оценки Hb F существует несколько подходов. Методы Wetke и Singer основаны на повышенной устойчивости Hb F к воздействию щелочи. Эти методы довольно просты в выполнении, но дают неточные результаты при малых (до 2%) больших (свыше 40%) количествах Hb F в гемолизате. При необходимости точно измерить малые количества HbF рекомендуется радиоиммунодиффузия в агаре, основанная на антигенных свойствах γ -цепей, для больших количеств - хроматография и КМ-Сефадексе.

Информативное значение количества Hb F велико. Однако подъем Hb F часто наблюдается и при других заболеваниях, в основном гематологических, и отражает, по видимому, в большей степени состояние эритропоэза, чем биосинтеза глобинов. Ювенильная форма хронического миелолейкоза (до 70% Hb F), анемия Фанкони (до 85%), эритролейкоз (до 60%), апластические анемии (до 20%), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (до 20%), рефрактерный нормобластоз (до >20%) - эти заболевания наиболее часто сопровождаются увеличением Hb F (64).

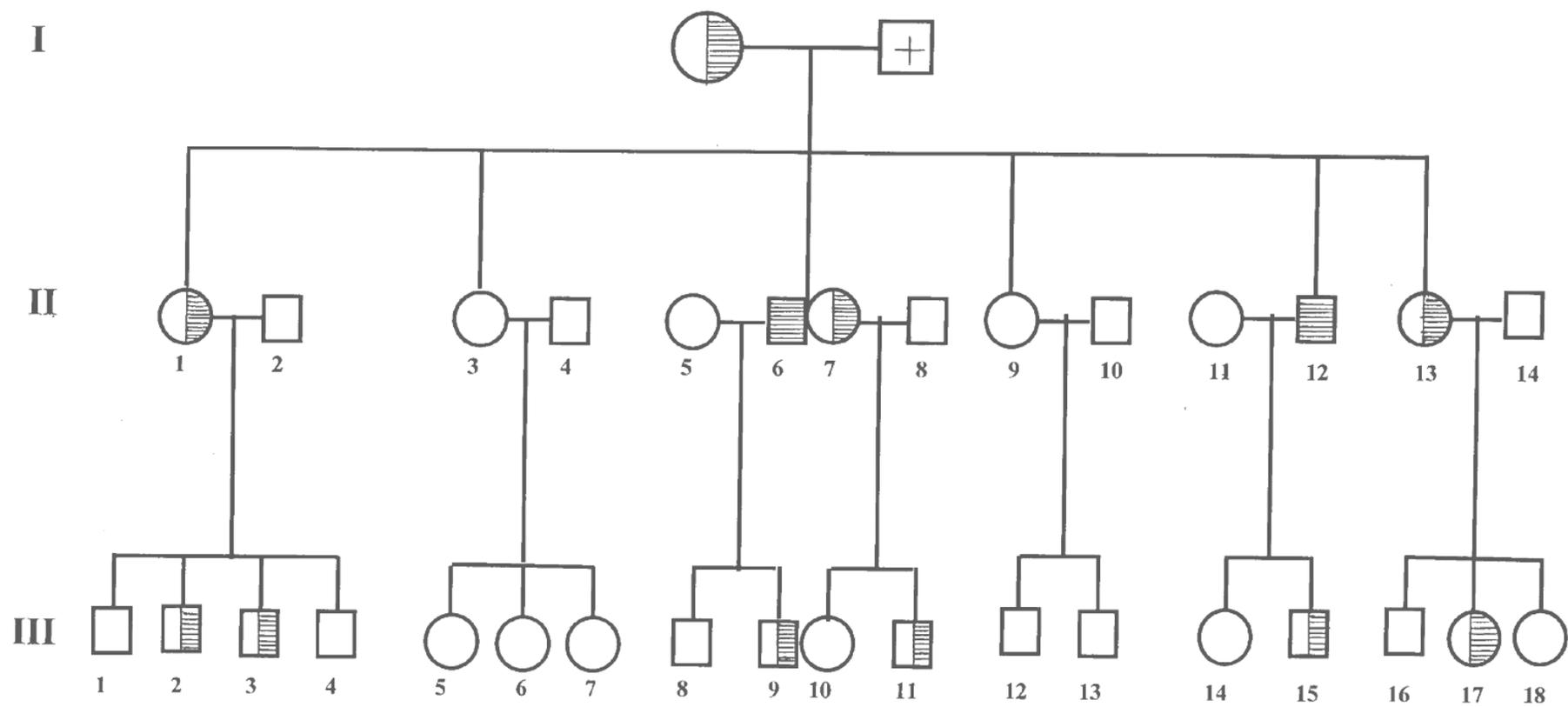


Рис. №5.Родословная семьи пробанда Э-в А. 26 лет и Э-в X 34 лет.

Таблица 3

Результаты лабораторные исследований членов семьи пробанды Э-в А. 26 лет Э-в Х. 34-лет.

Возраст в годах	Родственные отношения	Гемоглобин в г/л	эритроциты в $10^{12}/л$	цветов. показ.	ОРЭ в %	CDЭ μ	COЭ μ	ССГ Э $\gamma\gamma$	ретикулоциты в %	Hb F в %	Hb A ₂ в %	Сывороточное железо мк\моль
26	пробанд	57	3,1	0,7	0,28-0,48	7,4	82	30	28	6,0	12,2	26,4
34	стар. брат	76	3,9	0,77	0,32-0,52	6,9	75	27	17	5,2	8,2	17,7
62	мать	108	3,1	0,80	0,36-0,48	7,0	84	31	13	0,22	5,54	23,2
II-1	стар. сестра	104	3,6		0,36-0,52	7,1	82	28	9	2,1	3,8	20,4
II-3	стар. сестра	109	3,9	0,8	0,32-0,48	7,0	82	29	-	2,2	3,8	20,9
II-7	стар. сестра	92	3,7	0,7	0,30-0,52	6,7	79	23	-	3,16	6,4	28,2
II-13	млад. сестра	112	4,1	0,85	0,28-0,50	7,1	70	26	-	2,9	7,2	-

Лабораторный дифференциальный диагноз. Методы, разработанные специально для изучения гемоглобинопатии, оказались полезными и для выявления других заболеваний с сопутствующими изменениями синтеза глобина: повышением Hb A₂, Hb F, нарушением α - и β -цепочечного синтеза, позволяющими узнать новые патогенетические стороны этих заболеваний. Однако они не имеют особых дифференциально-диагностических критериев для синдромов талассемии.

Исключение составляют лишь железодефицитные анемии и гетерозиготные формы талассемии, имеющие сходную биохимическую основу - снижение уровня синтеза гемоглобинов, хотя и за счет различных первичных дефектов, уменьшенный синтез гема в первом случае и уменьшенный синтез глобиновой цепи - во втором. Поэтому часто цифры снижения ССГЭ совпадают при обоих заболеваниях. Однако гетерозиготные талассемии часто отличаются от железодефицитных анемий эритроцитозом при более выраженном микроцитозе.

Характерно также более частое выявление гепато- и спленомегалии у гетерозигот по β -талассемии, большая выраженность морфологических изменений.

Больные промежуточной формой β -талассемии (куда относятся гомо- и гетерозиготы по β -талассемии), а также больные промежуточной формой α -талассемии (H-гемоглобинопатия) нуждаются в гемотрансфузиях реже, в основном при осложнении гиперспленизмом или в особых ситуациях (беременность, инфекция).

Принятая в настоящее время в ряде стран мира (США, СССР, Англии) программа интенсивных трансфузий (или так называемый гипертрансфузионный режим) предусматривает применение ударного курса лечения переливаниями отмытых или размороженных отмытых эритроцитов [19, 23, 55, 49]. Вначале стараются за короткий срок (8-10 трансфузий на 2-3 нед) достичь уровня гемоглобина порядка 120-140 г/л. Затем гемотрансфузии проводятся каждые 4 нед из расчета 20 мл крови на 1 кг массы тела больного. Это позволяет длительное время поддерживать уровень гемоглобина не ниже 100 г/л. При необходимости ударные курсы лечения гемотрансфузиями периодически повторяются. Если программа интенсивных трансфузий начата рано, то рост и развитие ребенка приближаются к норме, степень гепатомегалии минимальна, размеры сердца по сравнению с возрастной нормой не изменяются. Предотвращается деформация костей, а если костные изменения не являются длительными, то может быть достигнута даже их некоторая регрессия. В последние годы предлагается «супертрансфузионный» режим, предусматривающий интенсивную гемотрансфузионную терапию, обеспечивающую уровень гемоглобина не ниже 120 г/л [59].

В целом дети, получающие интенсивную заместительную терапию, чувствуют себя лучше. Хотя эта трансфузионная программа потенциально имеет свои недостатки (возможна смерть вследствие сердечной недостаточности при гемосидерозе сердечной мышцы, развитие вторичного диабета при гемосидерозе поджелудочной железы), однако при раннем начале систематического лечения ее преимущества очевидны. Здесь очень важным является удаление избытка железа с помощью хелатных средств (десферал и др.), так как больные с трансфузиями получают в год дополнительно 3-4 г железа.

Серьезным осложнением следует считать гемосидероз вследствие отложения ферритина в сердечной мышце, который /нередк приводит к сердечной недостаточности со смертельным исходом. В настоящее время для борьбы с тканевым гемосидерозом и предотвращением применяются препараты, связывающие железо. Наиболее эффективным оказался десферриоксиамин обладающий способностью избирательно связывать и выводить из организма железо.

Десферриоксиамин, выделенный из актиномицетов *Streptomyces pilous*, относится к так называемым сидерохромам, обладающим способностью образовывать с трехвалентным железом красновато-коричневые комплексы. Десферриоксиамин обладает чрезвычайно выраженным свойством связывать железо, превышающим способность физиологического железосвязывающего глобулина-трансферрина. Считают, что 100 мг десферриоксиамина связывает 9,3 мг трехвалентного железа, образуя комплекс, который легко и быстро выводится через почки в виде ферриоксиамина, придающего моче красноватый оттенок. Положительным качеством десферриоксиамина является отсутствие деминерализующего эффекта даже при длительном его применении, а также отсутствие какого бы то ни было анемизирующего эффекта -железо эритроцитов и трансферрина не уменьшается при введении препарата.

В клинической практике применяется препарат десферал, представляющий собой метансульфонат десферриоксиамина. Его вводят внутримышечно или внутривенно 1-2 раза в день в дозе 0,5-1,5 г сухого вещества, растворенного непосредственно перед введением в 5 мл дистиллированной воды.

Ввиду того что эффективность периодического внутримышечного введения десферала больным низка, в настоящее время переходят на длительное подкожное введение (в том числе и в амбулаторных условиях) препарата с помощью специального электронного насоса и шприца-дозатора. При таком способе введения хелатора у всех больных резко снижается содержание ферритина в сыворотке крови и повышается экскреция железа с мочой [59].

Время начала терапии хелаторами устанавливается на основе определения свободного ферритина сыворотки [55].

Ферритин сыворотки может циркулировать в двух формах: гликозилированный (в норме 80%), отражающий запасы ферритина в тканях, и негликозилированный (20%), отражающий уровень ферритина в печени. У больных талассемией с гемосидерозом печени повышено содержание негликозилированного ферритина в сыворотке крови. Его снижение под влиянием хелатной терапии отражает улучшение функционального состояния печени [47, 42].

Длительное медленное внутривенное или подкожное введение десферала способствует выведению значительных количеств железа с мочой, особенно если больной насыщен аскорбиновой кислотой. Имеют значение и такие профилактические меры, как, потребление пищевых продуктов с низким содержанием железа, а при переливании - использование свежей крови, отмытых эритроцитов.

Большой научно-практический интерес представляет сообщение A.W. Nienhuis и соавт. (1979), свидетельствующее о том, что методом гравитационной хирургии крови можно получить от донора молодые эритроциты (неоциты) и перелить их больному талассемией, а старые эритроциты (героциты) удалять из кровотока больного. Теоретически такая программа позволит в дальнейшем увеличить интервалы между трансфузиями и уменьшить опасность гемосидероза.

Аскорбиновая кислота, по-видимому, способствует выведению избытка железа из организма и, следовательно, должна быть включена в схему гемотрансфузионной терапии. Однако необходимо учитывать опасность применения больших доз аскорбиновой кислоты (500 мг в день и более), особенно у детей младшего возраста, ввиду мобилизации железа из «нетоксических» запасов и усиления перекисидации липидов мембраны эритроцитов [57,41].

Заслуживает внимания сообщение J. A. Stockman и сотрудников (1979) о том, что чай снижает абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте.

При всех формах талассемии следует назначать фолиевую кислоту в обычных дозах (50-100 мг в день), а также витамины группы В (В1, Витамин-В₆, Витамин-В₁₂) и витамин Е, особенно при таких состояниях, как беременность, паразитарные инвазии, сопровождающиеся повышенной потребностью в витаминах.

Показанием к спленэктомии могут служить те случаи талассемии, которые протекают с выраженной анемией и спленомегалией, сопровождающейся картиной гиперспленизма, т. е. усиленной гемолитической активностью селезенки, при неэффективности гемотрансфузионной терапии. Одним из показаний является массивное увеличение этого органа со сдавленной соседних органов и тканей. В определении гиперспленизма решающая роль принадлежит

методам радиоизотопной индикации при помощи ^{51}Cr , определению срока выживаемости ($T'_{1/2}$) перелитых больному донорских эритроцитов, а также сканированию селезенки. Спленэктомия немедленно, хотя и временно, уменьшает потребность в гемотрансфузиях [13, 23]. Однако некоторые авторы отмечают, что после спленэктомии у больных повышается риск инфекционных осложнений. Для профилактики и лечения интеркуррентных инфекций показаны антибиотики, инъекции гамма-глобулина.

В литературе имеются указания на осложнения при проведении гемотрансфузии у больных с талассемией. Так, P. Wasi и соавт. (1978) описали посттрансфузионный энцефалопатический синдром, который не был известен ранее. После многочисленных переливаний крови у 8 больных талассемией авторы наблюдали энцефалопатию с резкой головной болью, тошнотой, повышением артериального давления до высоких цифр (до 210/150 мм рт. ст.), судорогами. Больные были в возрасте от 13 до 24 лет (6 мужчин, 2 женщины), у 6 была β -талассемия, у одного α -талассемия у одного Н-гемоглобинопатия.

У всех больных были дефекты физического развития. Перед началом гемотрансфузии уровень гемоглобина у больных был в пределах 16-43 г/л, а во время энцефалопатии – 55-120 г/л. Энцефалопатия развивалась в день последней гемотрансфузии у 2 больных, а у 6-на 2-16-й день. Не было данных и за то что энцефалопатия обусловлена увеличением объема крови. Кровоизлияние в мозг было диагностировано у 4 больных, из которых 3 умерли. Необходимость проведения большого числа гемотрансфузии. Сочетается с опасностью посттрансфузионных реакций и осложнений, обусловленных изоиммунизацией больного к антигенам эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, плазменных белков. По мнению R. J. Vaker и соавт. (1970), пирогенные реакции составляют около 50% гемотрансфузионных реакций. П. Н. Косяков (1974) указывает, что в 58% случаев негемолитических реакций обнаруживаются антилейкоцитарные антитела. По данным Е. А. Зотикова и соавт. (1975), антилейкоцитарные антитела при повторных гемотрансфузиях носят лимфоцитотоксический и лейкоагглютинирующий характер. При этом лейкоагглютинирующие антитела преимущественно направлены против антигенов полиморфоядерных лейкоцитов, т. е. имеют антигранулоцитарный характер.

Многие авторы отмечают прямую связь между возникновением антител и количеством предшествующих трансфузий. J. Dausset (1958) наблюдал возникновение антилейкоцитарных антител после 7-10-20 предшествующих трансфузий крови, Е. А. Зотиков и соавт. (1975) -после 5 гемотрансфузии.

Процесс сенсибилизации к лейкоцитам имеет прогрессирующий характер, поскольку вначале нередко сыворотка больного реагирует только с очень ограниченным числом разновидностей образцов лейкоцитов, затем это число увеличивается и впоследствии она уже может реагировать на любые образцы лейкоците доноров. Образование таких поливалентных лейкоагглютининов исключает в некоторых случаях возможность подбора доноров по антигенам лейкоцитов.

В результате многократных переливаний крови или плазмы у некоторых лиц возникают антитела к сывороточным белкам, что может также служить причиной посттрансфузионных реакций [4]. В этих условиях применение отмытых эритроцитов может предупредить возникновение посттрансфузионных реакций у больных с β -талассемией, сенсибилизированных многократными гемотрансфузиями.

Прогресс в области консервирования и криобиологии крови, достигнутый за последние два десятилетия, и достижения в области иммуногематологии открывают широкие возможности дифференцированного применения различных компонентов крови, при этом уменьшается опасность изосенсибилизации больного. Организация в России банков замороженной крови создает предпосылки ее использования при различных патологических состояниях, особенно у больных с талассемией, сенсибилизированных многократными предшествующими гемотрансфузиями.

Трехкратное отмывание эритроцитов в физиологическом растворе удаляет 40-50% лейкоцитов и 70% тромбоцитов, пятикратное отмывание эритроцитов - 78% лейкоцитов.

Поэтому, применение размороженных отмытых эритроцитов особенно перспективно у больных с изоиммунизацией к антигенам лейкоцитов, тромбоцитов, плазменных белков.

Под нашим наблюдением находилось 8 больных с β -талассемией в возрасте от 7 до 50 лет. У 6 больных (1-я группа) греческой национальности заболевание было диагностировано в раннем возрасте, а у 2 больных (2-я группа) симптомы заболевания проявлялись в возрасте около 40 лет.

У больных 1-й группы болезнь характеризовалась прогрессирующей анемией с эритробластемией, значительным увеличением селезенки и печени, повышенным гемолизом с землисто-желтушной окраской кожных покровов и уробилинурией, своеобразными изменениями скелета с остеопорозом. Симптомы анемии проявлялись в период от 4 мес до $1\frac{1}{2}$ лет. Возраст детей при поступлении варьировал от 7 до 10 лет, однако можно было отметить отставание роста от возрастных норм. Кожа и видимые слизистые были желтушны, отмечалась коричневая пигментация на лице, на тыле кистей. Размеры черепа не пропорциональны туловищу. Череп

несколько деформирован по типу монголоидного. При рентгенологическом исследовании скелета были выявлены мелкие участки остеопороза наряду с истончением, преимущественно внешней пластины, свода черепа и расширением диплоэтического пространства. В трубчатых костях обнаружены множественные очаги деструкции. Границы сердца умеренно расширены влево. Отмечалась тахикардия в пределах 100-140 в минуту, систолический шум на соустьях. Живот увеличен в объеме, селезенка занимает всю левую половину живота, спускаясь в малый таз. Печень также значительно увеличена в размерах.

У 2 больных 2-й группы заболевание протекало по типу умеренно выраженной гипохромной анемии, диагностированной в возрасте 40 лет и безуспешно леченной препаратами железа. У больных отмечались бледность кожных покровов и видимых слизистых, систолический шум на верхушке и в 5-й точке. Периодически беспокоили боли в области печени. Селезенку пальпировать не удавалось.

Картина красной крови характеризовалась у всех больных анемией гипохромного типа, резко выраженным анизоцитозом с преобладанием макроцитов, пойкилоцитов, анизохромией, у некоторых-мишеневидными эритроцитами. Эритрономобластоз в периферической крови был обнаружен у всех больных.

Содержание НЬ А₂ было повышено у 7 больных, фетального - у всех 8 больных. У одного больного одновременно был обнаружен НЬ S. Шести больным ранее многократно проводились трансфузии крови по поводу тяжелой анемии (60-200 трансфузий). У этих больных отмечались тяжелые посттрансфузионные реакции с ознобом, повышением температуры тела до 39-40 °С, болями в мышцах и поясничной области, у 2 больных - с судорогами.

При серологическом исследовании у 4 больных обнаружены антилейкоцитарные антитела, а у одного из них антиэритроцитарные. Следовательно, тяжелые пирогенные реакции у 4 больных были обусловлены несовместимостью перелитой крови по антигенам лейкоцитов. У 2 больных антилейкоцитарные антитела не были обнаружены, возможно, что посттрансфузионные реакции у этих больных были связаны с изоиммунизацией к плазменным белкам.

Учитывая, что у больных возникают тяжелые посттрансфузионные реакции негемолитического характера на введение цельной, донорской крови, было решено использовать новую трансфузионную среду - размороженные отмытые эритроциты, лишенные антигенов лейкоцитов, тромбоцитов и плазменных белков. С целью лечения анемии больным переливали размороженные отмытые эритроциты от 2 до 8 раз. Трое больных лечились повторно. Всего проведено 69 трансфузий, перелито

13925мл размороженных эритроцитов. Переливание размороженных отмытых эритроцитов больные переносили хорошо, зарегистрирована лишь одна посттрансфузионная реакция легкой степени, которая характеризовалась повышением температуры на 1 °С.

Отмечен отчетливый заместительный эффект трансфузий размороженных отмытых эритроцитов у больных с β -талассемией. Содержание гемоглобина повысилось у всех больных на 22-91 г/л от исходного уровня, причем у большинства больных наблюдалась прямая зависимость роста уровня гемоглобина и числа эритроцитов от общей дозы перелитых эритроцитов.

Размороженные отмытые эритроциты являются эффективной трансфузионной средой в комплексном лечении анемии у больных с клинически выраженными формами β -талассемии. В тех случаях, когда переливание цельной крови сопровождается посттрансфузионными реакциями, использование размороженных отмытых эритроцитов имеет несомненное преимущество, поскольку при этом исключается воздействие антигенов лейкоцитов, тромбоцитов, плазменных белков. Кроме того, при отмывании, по-видимому, удаляются старые эритроциты, так как они менее устойчивы и разрушаются, а переливаются более молодые, продолжительность жизни которых достигает 60-70 дней.

Индивидуальный подбор крови с учетом генотипа больного и донора по основным антигенам эритроцитов предупреждает сенсбилизацию к этим антигенам. Применение проб на совместимость методом Кумбса и в солевой среде позволяет избежать реакций и осложнений, обусловленных изоиммунизацией к антигенам эритроцитов. В качестве перспективных средств лечения рекомендованы к разработке хелаторы для перорального их применения, химическая модификация избыточных (преимущественно а-) полипептидных цепей с целью достижения их полного протеолиза, пересадка здоровых глобиновых генов, а также стимуляция синтеза Hb F для усиления компенсации дисбаланса цепей.

Использованные литературы

1. Аграненко В.А., Бахрамов С.М., Жеребцов Л.А. Компонентная терапия. Ташкент 1995.
2. Алексеев Г. А., Токарев Ю. Н. Важнейшие гемоглобинопатии. – М., Медицина, 1969, 320 с.
3. Бахрамов С.М., Токарев Ю.Н., Левин Г.С. Гемолитические анемии в Узбекистане. Ташкент 1986.
4. Бахрамов С.М. Алфа-талассемия сборник научных трудов НИИГПК МЗ. Республики Узбекистана 2006. с.9-11.
5. Бадалян Л.О. Наследственные болезни. Ташкент 1980.
6. ВОЗ технических докладов № 509 Лечение гемоглобинопатий и родственных заболеваний. Доклад научных группы ВОЗ, Женева 1974.
7. Гинтер Е.К., Гарькавцева Р.Ф. Распространенность и гетерагенность гемоглобинопатий. В кн. Прогресс в медицинской генетике. М. медицина 1978. с.10-36.
8. Гарькавцева Р.Ф. Гемоглобинопатия E и сочитание ее с бета – талассемией в Таджикеской ССР. Генетике 1971 №2 с. 161-163.
9. Зотиков Е.А., Порешина Л.П., Кутьина Р. М. и др. Значение системы антигенов полиморфноядерных лейкоцитов в сенсбилизации реципиентов при переливании крови. -Пробл. гематол., 1975, № 7, с. 3-6.
10. Идельсон Л.И., Дидковский Н.А. Вопросы клиники и дифференциальной диагностики гетерозиготных форм талассемии. - Пробл. гематол., 1972, № 1, у с. 20-26.
11. Ильинская И.И., Токарев Ю.Н., Беляев В.В. и др. Гетерагенность наследственных метгемоглобинемии. Тезисы докладов 1-го Всесоюзного съезда гематологов и трансфузиологов. Баку 1979. с.223-225.
12. Кассирский И.А., Алексев Г.А. Руководство по клинической гематологии 1970.
13. Кулагин М. Н., Колодей С. В., Назарли А. Г. и др. Клинико-генетические аспекты а-талассемии. -В кн.: Гемолитические анемии. Душанбе, 1976, г с. 74-76.
14. Салиев К.К. Гемофилия среди население Ферганской долины. Москва 1970, автореферат кандидатской дисертация.
15. Салиев К.К., Сотникова Е.Н., Салиев А.С. Медико-генетическое консултирование и профилактика наследственных анемий в эндомичных регионах СНГ. Монография Ташкент 1992.
16. Салиев К.К. Важнейшие наследственные эритроцитопатии среди населения Средней Азии. Ленинград 1987. Автореферат докторской диссертация.
17. Салиев К.К. Этнографические особенности распространения наследственных эритроцитопатии среди населения Ферганской долины. Жур. Гематология и трансфузиологии. 1986 №11. с.7-10
18. Салиев К.К., Сеттарова Д.А., Чуканин Н.Н. и др. Распрпостранения недостаточности Г-6-ФДГ эритроцитов среди этнических групп

- населения Ферганской долины. Пробл. Гематол. и трансфуз. 1977, № 8, с.59-60.
19. Токарев Ю. Н., Скачилова Н. И., Алехина З. М. и др. Применение размороженных отмытых эритроцитов у больных с β -талассемией. -В кн.: Гемолитические анемии. Душанбе, 1976, с. 101-104.
 20. Токарев Ю. Н., Скачилова Н. Н. Трансфузии размороженных эритроцитов в лечении (β -талассемии. -Пробл. гематол., 1978, № 4, с. 31-36.
 - 21.Троицкая О.В., Юшкова Н.М., Волкова Н.В. Гемоглобинопатии. Москва 1996 с. 91-115
 22. Фарманкулов Х.К., Бахрамов С.М. Бета-талассемия сборник научных трудов НИИГПК МЗ. Республики Узбекистана 2006. с. 6-7.
 23. Baker R. J., Nyhus L. M. Diagnosis and treatment of immediate transfusion reaction. -Surg. Gynec. Obstet., 1970, vol. 130, p. 665-672.
 24. Blendis L. M., Modell C. B. Some effects of splenectomy in thalassemia major. -Brit. J. Haematol., 1974, vol. 28, p. 77-79.
 25. Bunn H. F., Forget B. G., Ranney H. M. Human hemoglobins. -W. B. Saunders. -Philadelphia, 1977.
 26. Cavill., Ricketts C. Erythropoiesis and the effect of transfusion in homozygous β -thalassemia. -New Engl. J. med., 1978, vol. 298, p. 776-779. 16.
 27. Cividalli G., Kerem H., Rachmilewitz E. A. Globin synthesis in severe and m-intermediate homozygous β -thalassemia in Israel. -Ann. N. Y. Acad. Sci., 1980, vol. 344, p. 132-140.
 28. Condon P. Y., Serjeant G. R. Ocular findings in hemoglobin Sc disease in Jamaica. -Amer. J. Ophthalm., 1972, vol. 74, p. 921.
 29. Davey R. J., Esposito D. J., Jacobson R. J. Partial exchange transfusion as treatment for hemoglobin SC disease in pregnancy. -Arch. Int. Med., 1978, vol. 138, p. 937.
 30. Diamond H. S., Meisel A. D., Holden D. The natural history of Urate overproduction in sickle cell anemia.-Ann. Intern. Med., 1979, vol. 90, p. 752.
 31. Dincol G., Aksoy M., Erdem S. P-thalassemia with increased Hb A2 in Turkey. A study of 164 heterozygotes. -Hum. Hered., 1979, vol. 29, p. 272-278. 19.
 32. Токарев Ю.Н., Холлан С.Р., Корреля-Альмонте. Наследственные анемии и гемоглобинопатии. Москва 1983.
 33. Efremov G. D. Hemoglobins Lepore and anti-Lepore. -Hemoglobin, 1978, 47 vol. 2, p. 197-233.
 34. Embury S. H., Dozy A. M., Kan Y. W. Molecular mechanisms in α -thalassemia : racial differences in α -globin gene organization. -Ann. N. Y. Acad. Sci., 1980, vol. 344, p. 31-40
 35. Engelhard D., Cividalli G. et al. Splenectomy in homozygous beta-thalassemia: a retrospective study of thirty patients. -Brit. J. Haemat., 1975, vol. 31, p. 391.
 36. Evans H. E., Reindorf C. Serum immunoglobulin levels in sickle cell

- disease and thalassemia major.-Amer. J. Dis. Child., 1968, vol. 116, p. 586.
37. Gallo E., Miniero R., David D., Tarella C. The importance of genetic picture and globin synthesis in determining the clinical and haematological features of thalassemia intermedia. -Brit. J. Haemat., 1979, vol. 41, p. 211-221.
 38. Gerry J. L., Bulkley B. H., Hutchins G. M. Clinicopathologic analysis dysfunction in 52 patients with sickle Cell anemia. -Amer. J. Cardiol., 1978, vol. 42, p. 211.
 39. Hahn J. A., Messer M. J., Bradley T. B. Ultrastructure of sickling and insickling in time -lapse studies. -Brit. J. Haematol., 1976, vol. 34, p. 559.
 40. Hamilton W., Rosenthal A., Berwick D. et al. Angina pectoris in a child with sickle cell anemia. -Pediatrics, 1978, vol. 61, p. 911.
 41. Harrington J. P., Napel R. L. The effects of alkylureas and nitrogen mustards on the kinetics of red cell sickling.-J. Lab. Clin. Med., 1977, vol. 90, p. 863.
 42. Harrington J. P., Elbaum D., Bookchin R. M. et al. Ligand kinetics of hemoglobin S containing erythrocytes. -Proc. Nat. Acad. Sci., 1977, vol 74 p. 203.
 43. Harris V. J., Green L., Seeler R. A. Delayed skeletal maturation in young-children with sickle cell anemia.-J. Pediat., 1976, vol. 89, p. 855
 44. Hernandez P., Cruz C, Santos M. N., Ballester J. M. Immunologic dysfunction in sickle cell anaemia. -Acta Haematol., 1980, vol. 63, p. 156.
 45. Honig G. R., Koshy M., Mason R. G. et al. Sickle cell syndromes. II. The sickle cell anemia -a-thalassemia syndrome. -J. Pediatr., 1978, vol. 92, p. 556.
 46. Hershko C., Graham G., Bates G. W., Rachmielewitz E. A. Nonspecific serum iron in thalassemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. -Brit. J. Haemat., 1978, vol. 40, p. 255-257.
 47. Jacobs A. General discussion : clinical management. -Ann. N. Y. Acad. Sci., 1980, vol. 344, p. 418-419.
 48. Kattamis C., Karambula K-, Metaxotou-Mavromati A. et al. Prevalence of p^o-απсВ⁺-thalassemia genes in Greek children with homozygous p-thalassemia. -Hemoglobin, 1978, vol. 2, p. 29-46. 39.
 49. Kan Y. W., Dozy A. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human B-globin structural gene: Relationship to sickle mutation. – Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, vol. 75, p. 5631.
 50. Kramer AL S., RooksI., Pearson H. A. Cord blood screening for sickle hemoglobins: Evidence for female preponderence of hemoglobin S. – J. Pediat., 1978, vol. 93, p. 998.
 51. Luyendijk W., Went L., Schaad H. D. G. Spinal cord compression due to extra-medullary hematopoiesis in homozygous thalassemia. -J. Neurosurgery, 1975, vol. 42, p. 212-219.

52. Lopez R., Shimizu N., Cooperman J. M. Recurrent folic acid deficiency in sickle cell disease. -*Amer. J. Dis. Child.*, 1973, vol. 125, p.544.
53. Mazza U., Saglio G., Cappio F. C. et al. Clinical and hematological data in 254 cases of beta thalassemia trait in Italy. -*Br. J. Haematol.*, 1976, vol. 33, p.99.
54. Mahony B. S., Ambruso D. R., Githens J. H. Iron studies in sickle cell anemia. -*J. Pediatr.*, 1978, vol. 93, p. 1070.
55. Nathan D. G., Benz E. J. Pathophysiology of the anemia in thalassemia. -In: *Congenital disorders of erythropoiesis*. Amsterdam, 1976, p. 205-216. 47.
56. Nienhuis A. W., Benz E. I., Propper R. D. et al. Thalassemia major : molecular and clinical aspects. -*Ann. intern. Med.*, 1979, vol. 91, p. 883-897.
57. Nienhuis A. W., Griffith P., Strawczynski H. et al. Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia major. -*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, vol. 344, p. 384-396.
58. Pootrakul P., Wasi P., Na-Nakorn S. Hematological data in 312 cases of p-thalassemia trait in Thailand. -*Brit. J. Haematol.*, 1973, vol. 24, p. 703-712.
59. Propper R. D. Current concepts in the overall management of thalassemia. -*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, vol. 344, p. 375-383. y
60. Rachmielewitz E. A., Treves A., Treves A. J. Susceptibility of thalassemic red blood cells to phagocytosis by human macrophages in vitro. -*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, vol. 344, p. 314-322.
61. Seeler R. A., Reddi C. U., Kittams D. Diplococcus pneumoniae osteomyelitis in infant with sickle cell anaemia. -*Clin. Pediatr.*, 1974, vol. 13, p. 372.
62. Wasi P., Pootrakul S. N., Pootrakul P. et al. Thalassemia in Thailand. -*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, vol. 344, p. 352-363.
63. Weatherall D. J., Pembrey M. E., Pritchard I. Fetal hemoglobin. -*Clin. Haematol.*, 1974, vol. 3, p. 467-508.
64. Weatherall D. J., Clegg J. B., Wood W. G. et al. The clinical and molecular heterogeneity of the thalassemia syndromes. -*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, vol. 344, p. 83-99.
65. Wood W. G., Clegg J. B., Weatherall D. J. HPFH and 6P-thalassemia. -*Brit. J. Haematol.*, 1979, vol. 43, p. 509-520.
66. Zaino E. C. Pathophysiology of thalassemia. -*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, vol. 344, p. 284-303.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

Введение.

В процессе обратимой оксигенации оксигемоглобин (HbO_2) частично окисляется в метгемоглобин (MtHb); за сутки *in vivo* происходит окисление 0,5-3% HbO_2 от общего количества гемоглобина. В молекуле MtHb железо гема находится в окисленной форме и в качестве шестого лиганда содержит молекулу H_2O или OH^- (соответственно кислая и щелочная форма MtHb). MtHb неспособен к оксигенации, его спектры абсорбции отличаются от спектров HbO_2 , особенно при кислых значениях pH (таблица 24), на чем основано спектрофотометрическое определение содержания MtHb в крови и гемолизатах.

В настоящее время в эритроцитах доказано существование ряда восстановительных систем, которые, с одной стороны, предохраняют Hb от окисления, а с другой стороны, восстанавливают образующийся MtHb . В результате этого количество MtHb в крови колеблется от 0,6 до 2% от общего содержания Hb [18,16,20].

Классификация метгемоглобинемии. Метгемоглобинемии определяют как состояния, связанные с повышением содержания MtHb выше физиологической нормы. Метгемоглобинемии являются гетерозиготной группой заболеваний, обусловленных различными этиологическими и патогенетическими механизмами, что отражено в их классификации [2, 4, 5, 1, 3, 19].

1. Первичные наследственные метгемоглобинемии.
2. Ферментопенические, обусловленные полным отсутствием или значительным снижением активности MtHb-R .
3. Наследственные M-гемоглобинопатии, обусловленные аномальными гемо-глобинами, мутантные цепи которых неспособны к оксигенации, а также рядом нестабильных аномальных гемоглобинов.
4. Вторичные (приобретенные) метгемоглобинемии.

Экзогенные метгемоглобинемии, возникающие при действии ряда химических соединений, являющихся окислителями (амидо- и нитропроизводные бензола, анилин, фенилгидразин, окислы азота, хиноны, метилнитрофос, некоторые синтетические краски, ряд лекарственных препаратов: фенацетин, антипирин, викасол, сульфоны, некоторые сульфаниламидные и противомаларийные препараты).

Эндогенные метгемоглобинемии, возникающие вследствие нарушения продукции и всасывания нитратов при энтероколитах.

В некоторых случаях могут отмечаться смешанные формы метгемоглобинемии, например, возникшие у практически здоровых людей -гетерозигот по НФМ после приема большой дозы сульфаниламидного препарата. Другим примером смешанного генеза метгемоглобинемии может служить появление цианоза у грудного

ребенка, больного энтеритом, после употребления колодезной воды, содержащей нитриты.

Наследственная ферментопеническая-энзимопеническая метгемоглобинемия (нфм-нэм). Частота распространения гена дефицита MtHb-R в гетерозиготном состоянии, по данным ВОЗ, не превышает 1%. Характер наследования НФМ -аутосомно-рецессивный; в зависимости от снижения активности фермента различают 2 формы -гетерозиготную и гомозиготную.

Не замечено связи проявления заболевания с полом; цианоз неожиданно проявляется у детей, родители которых клинически здоровы, но являются скрытыми носителями гена дефицита MtHb-R т. е. гетерозиготами.

Первое указание о наследственном цианозе сделано Hitzenberg в 1932 г., предположившим, что это заболевание обусловлено метаболическим дефектом в эритроцитах. В 1948 г. Н. Gibson провел классические эксперименты, доказывающие ферментный дефект восстанавливающей системы в эритроцитах больных НФМ, что приводит к накоплению MtHb. В 1960 г. Е. М. Scot установил, что НФМ в семье эскимосов обусловлена дефицитом настоящее время в мировой литературе описано свыше 500, случаев НФМ, обусловленной дефицитом MtHb-R. Наибольшее число случаев выявлено в Европе, однако выявлены также больные на Кубе, в Китае, Индии, Африке. В России описаны семьи, с НФМ среди русских, украинцев, якутов, узбеков [1, 3, 4, 5, 7]. Выявлены два эндемических очага НФМ: среди эскимосов а индейцев Аляски [25,1] и среди якутов в России (85 гомозигот по НФМ) [7,8].

Данные лабораторных исследований. Гомозиготная форма НФМ характеризуется практически полным отсутствием активности Mt Hb-R, которая составляет 0-0,6 мкмоль (мин-г НЬ) по методу Negesh et al. [12]; в норме активность фермента колеблется в пределах 2-4,5 ЕД. активности. Количество MtHb у гомозигот составляет 10-50% от общего количества НЬ. Концентрация общего НЬ высокая и лишь редко снижается ниже 140 г/л.; общее количество лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы. Изменений гемограммы и морфологии эритроцитов не отмечено. У нелеченых больных с относительно высоким уровнем Mt Hb наблюдается вторичный эритроцитоз (до $6-7 \cdot 10^{12}/л$) с увеличением содержания общего НЬ до 240 г/л, повышением вязкости крови, уменьшением СОЭ. У некоторых больных одновременно бывает незначительный ретикулоцитоз (до 3%) и небольшое повышение билирубина сыворотки крови до 0,015-0,02 г/л за счет непрямой фракции, что позволяет ряду авторов предполагать наличие компенсированного гемолиза.

Гетерозиготы по НФМ не имеют никаких симптомов заболевания, концентрация МtНb в крови нормальная или чуть повышена, активность МtНb-R снижена (0,6-1,6 ед. активности). Этой активности достаточно, чтобы поддерживать концентрацию МtНb в пределах нормы. Обычно гетерозиготы по НФМ выявляются при обследовании семей пробандов. Однако следует учитывать, что гетерозиготная форма хотя и не проявляется клинически, но может лежать в основе различных отравлений и токсикозов в связи с применением химических агентов (лекарственные препараты, ядохимикаты, краски). Так, ряд лекарств, например, фенацетин, сульфаниламидные препараты могут привести к образованию значительных количеств МtНb. Содержание МtНb может возрастать у гетерозигот и при ряде стрессовых состояний, у женщин еще и в период беременности.

Патогенез НФМ. Патогенез клинических проявлений обычно связан с хронической гипоксией ввиду значительного количества МtНb и нарушения в связи с этим транспорта кислорода, что приводит к развитию у больных функциональной «скрытой» анемии.

У гомозигот с периода рождения выявляется цианоз кожи и видимых слизистых оболочек, особенно заметный в области губ, носа, мочек ушей, ногтевого ложа, полости рта. Спектр окрашивания варьирует от серо-землистого до темно-фиолетового. Заболевание носит доброкачественный характер. Степень выраженности симптоматики зависит от содержания МtНb в крови, а также от компенсаторных способностей сердечно-сосудистой дыхательной и гемопозитической систем в процессе адаптации гипоксии: При уровне МtНb менее 20% обычно симптомы отсутствуют, при содержании 20-50% возникают общая слабость, недомогание, одышка при физическом напряжении, раздражительность, ослабление памяти, головные боли и головокружения. Состояние больных ухудшается в холодное время года.

По данным М. С. Кушаковского [5], у больных НФМ имеются изменения гемодинамики (тахикардия, увеличение минутного объема сердца), носящие компенсаторный характер и могущее привести к гипертрофии левого желудочка.

При объективном исследовании со стороны внутренних органов существенных отклонений от нормы обычно не определяется. Аускультативно на верхушке сердца, а иногда и в других точках определяется функциональный систолический шум. На ЭКГ выявляется синусовая тахикардия, иногда уплощение зубца Т (признак гипоксии), а также смещение электрической оси сердца влево. Подобные признаки способствуют иногда ложной диагностик врожденного «синего» порока сердца и ведут к неоправданно-оперативному вмешательству. Исследование гемодинамических показателей у гомозигот по НЭМ выявило компенсаторную реакцию

организма, выразившуюся в увеличении сердечного индекса, что явилось результатом повышенного ударного объема крови при нормальном числе сердечных сокращений; после лечения метиленовой синью гемодинамика нормализовалась.

Дефицит MtHb-R в 10% случаев носит генерализованный характер, что характеризуется сочетанием цианоза и поражением нервной системы и психической сферы. Генерализованную форму НФМ объясняют дефицитом MtHb-R не только в эритроцитах, а также и в лейкоцитах и клетках мозговой ткани. Основанием для этого служат полученные данные о выявлении диафоразы с идентичной MtHb-R антигенностью в различных тканях человека включая мозг ([20]).

Однако описаны больные НФМ с явным дефицитом MtHb-R в лейкоцитах, но без поражения нервной системы [9, 11].

Из литературы известно, что исследование ряда показателей обмена железа у 34 гомозигот по НФМ в эндемическом очаге - в Якутии. Определение количества трансферрина и гаптоглобина в сыворотке проводили иммунохимическим методом, ферритина - радиоиммунным методом, содержание сывороточного железа - методом Генри (5).

Существенно отметить 2-3-кратное повышение содержания ферритина в сыворотке у гомозигот по НФМ по сравнению с данными для здоровых лиц того же возраста якутской национальности. Не выявлено разницы в содержании ферритина у мужчин и женщин.

В настоящее время общепринято, что содержание ферритина в сыворотке отражает запасы железа в РЭС, которые, следовательно, у гомозигот по НФМ значительно увеличены. Это указывает на нарушение механизма регуляции содержания железа в организме. Возможно, это обусловлено нарушением у этих больных окислительно-восстановительных процессов в клетках РЭС, а не только в эритроцитах, что приводит к замораживанию больших количеств железа и меньшему его освобождению из депо. Известно, что мобилизация железа из молекулы ферритина требует наличия флавиномононуклеотидов, НАДН и аскорбиновой кислоты для восстановления железа, что является необходимым этапом его выхода из внутренней сферы молекулы ферритина.

Сывороточное железо практически не различается у больных и доноров, но достигает высоких значений в процессе проведения терапии аскорбиновой кислотой (до 4000-5000 мкг/л). Количество трансферрина и гаптоглобина в сыворотке в пределах нормы.

Изредка к картине болезни присоединяются аномалии развития (атрезия влагалища и матки, недоразвитие кистей рук, изменение формы черепа, деформация и нарушение желудочно-кишечного

тракта). Описаны случаи сочетания НФМ с талассемией, Н-гемоглобинопатией, дефицитом Г-6-ФД и пируваткиназы [5].

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (НЭМ–НФМ). Среди наследственных эритроцитопатий особый интерес представляет наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия, обусловленная резким снижением содержания или полным отсутствием в эритроцитах человека фермента НАД-Н-зависимой метгемоглобинредуктазы, относящейся к энзимопенической эритроцитопатии.

Выявлено два довольно крупных эпидемических очага наследственной энзимопенической метгемоглобинемии среди эскимосов и индейцев Аляски (Scott R., 1982), среди якутов в СССР (Джавадов О. В. и др., 1979) и мелкие очаги среди узбеков 1981 г. (Салиев К. К. и др., 1981).

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия -краевая патология Якутской АССР. Причины частой ее встречаемости в Якутии пока не совсем ясны, существует несколько предположений. Географическое расположение, климатические условия, этнографические особенности, обряды, обычаи и традиции быта народа могут влиять на проявление и скопление носителей гена различных наследственных заболеваний в различных регионах страны. Труднодоступность региона - предпосылка изолированности популяции, что может повлиять на частоту распространения этого заболевания. Соседство с американским материком (Аляской) создало благоприятные условия миграции населения.

Особый интерес представляет выявленная нами у лиц узбекской национальности метгемоглобинемия, обусловленная снижением содержания в эритроцитах фермента метгемоглобинредуктазы. Это первый случай, обнаруженный в южных республиках нашей страны (Средняя Азия и Закавказье). Частота этого дефекта составляет около 0,26% от населения Ферганской долины (6).

Анализ родословных семей этих больных показывает, что среди них встречалось много родственных браков. В третьем поколении из 8 сибсов 7 замужем и женаты на двоюродных братьях и сестрах. Как видно из родословной этих семей с общим количеством 68 человек, 40-близкие родственники по линии матери пробанда. Их тщательного лабораторного обследования у 17 (42,5%) установлена наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия, в том числе 3 гомозиготных больных с нулевой активностью фермента метгемоглобинредуктазы (табл. 4).

Результаты лабораторных исследований показывают, что среди сестер и братьев матери пробанда М-вой С. у 5 (62,5%) из 8 человек (4 сестры и 1 брат, включая мать пробанда, IV 7, 9, 13, 14, 20) оказались гетерозиготными носителями гена наследственной энзимопенической метгемоглобинемии, у которых обнаружено резкое снижение фермента метгемоглобинредуктазы (IV 1, 8, 13, 18, 31).(см. таблица 4)

Если в семье оба родителя гетерозиготные носители гена наследственной энзимопенической метгемоглобинемии (семья № 4-III-6 и

8), то 3(60%) девочки из 5 sibсов оказались гомозиготами по этой патологии и 2 (40%) мальчика -здоровыми.

Когда в семье один из родителей является гетерозиготным носителем гена наследственной энзимопенической метгемоглобинемии (семья № 5-III -9 и 10; семья № 6-III -12 и 13; семья № 7-III -14 и 15, семья № 10-III -20 и 21; семья № 12-V-1 и 2), то 7 человек из 14 sibсов (50%) оказались гетерозиготными носителями гена, то есть соотношение здоровых и гетерозигот 1:1.(см рис5 схема родословной пробанда М-ва С.)

Среди 30 обследованных sibсов в IV поколении 10 (33,3%) человек оказались гетерозиготами по наследственной энзимопенической метгемоглобинемии.

В описанной семье действительно не отмечается связи проявления метгемоглобинемии с полом. Цианоз неожиданно возникает сразу же у 3 детей, родители которых клинически здоровы, но являются гетерозиготами по энзимопенической метгемоглобинемии, о чем свидетельствует уменьшение активности фермента метгемоглобинредуктазы соответственно до 1,57 и 1,27 ед (см таблица 4).

Со всеми членами семей этой родословной, особенно среди обследованных близких родственников, где обнаружены гетерозиготные носители гена наследственной энзимопенической метгемоглобинемии, проведено тщательное разъяснение о заболеваниях, о вероятности риска появления новых больных или гетерозиготных носителей среди детей, особенно при родственном браке. Среди sibсов этой семьи оказался студент старшего курса медицинского института (V курс), с которым провели просветительную работу с расчетом, чтобы он постоянно проводил медико-генетические консультации среди своих близких родственников.

Прогноз, проблемы ремиссии и лечение наследственной энзимопенической метгемоглобинемии. Прогноз при гетерозиготной форме заболевания благоприятный, клинически ничем не проявляется, при гомозиготной имеется цианоз (синяя болезнь), прогноз также благоприятный, имеющееся нарушение окислительно-восстановительной функции гемоглобина обратимо и поддается лечению. Это заболевание как наследственная патология не излечивается. Лечение гомозиготных больных по наследственной энзимопенической метгемоглобинемии направлено на восстановление метгемоглобина.

Лечебные препараты делятся на две группы: вещества, непосредственно химически восстанавливающие метгемоглобин, к которым относится аскорбиновая кислота, цистамин и др.; вещества, восстанавливающие метгемоглобин путем активации ферментативной окислительно-восстановительной системы эритроцитов, зависящие от НАД-Н - метиленовый синий, применяющийся также и при лечении острых отравлений.

I
II
III
IV
V

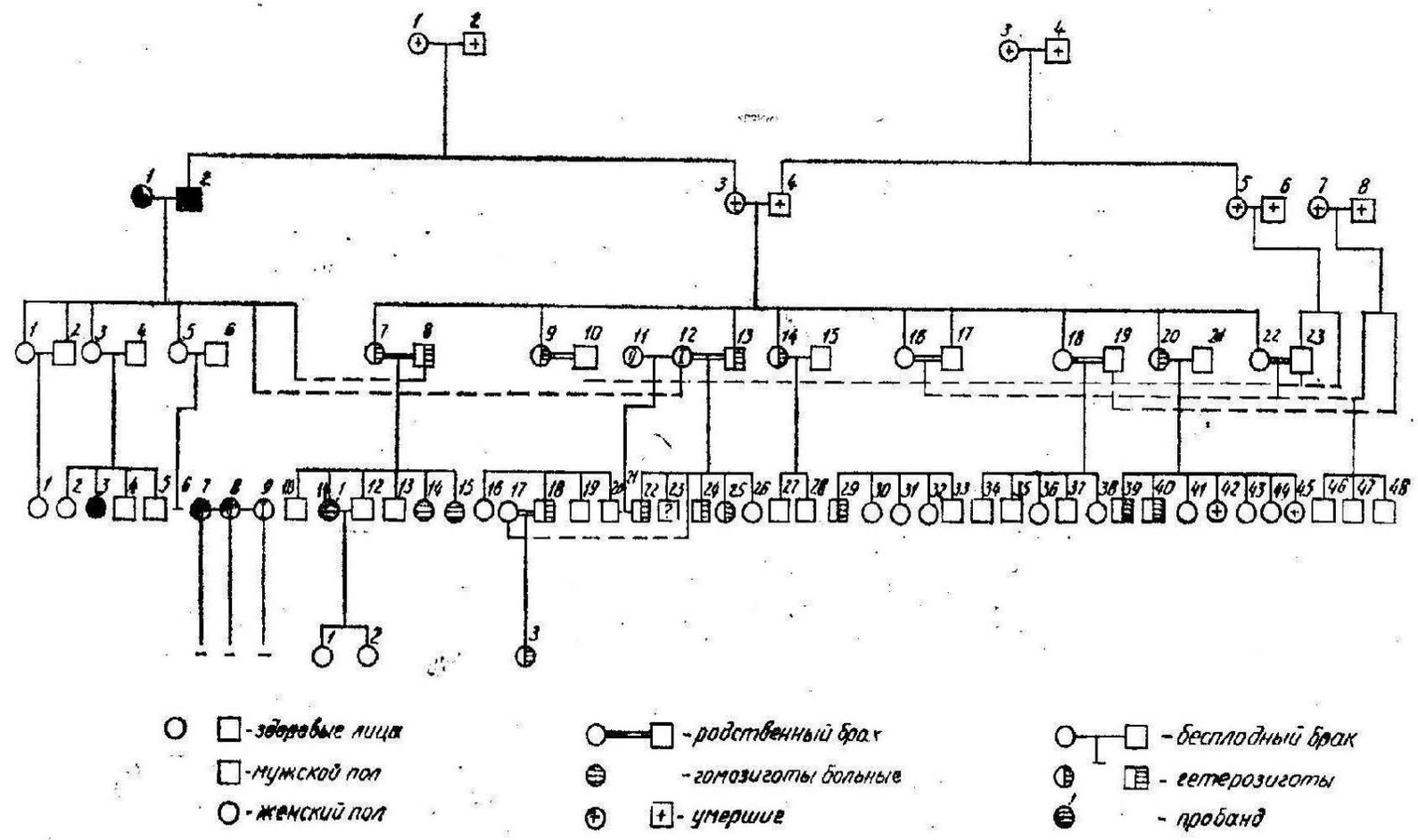


Рис.6Схема родословной пробанда М-в С. С наследственной энзимопенической метгемоглобинемией, состоящего в близкородственном браке.

Таблица 4

Результаты лабораторных исследований членов семьи и близких родственников пробанда М-вой С. с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией

№	Фамилия, имя обследованных	Родственные отношения	Возраст, лет	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, об. %	Метгемоглобин, %	Метгемоглобинредуктаза, ммоль/мин-г/НЬ
1	М-ва С.	Пробанд	21	140	0,42	43.5	0
2	М-в А.	Отец	49	118	0,38	0.53	1.87
3	М-ва Р	Мать	49	140	0,42	0	1.52
4	М-ва О.	Сестра	15	164	0,42	37.8	0
5	М-ва Р.	Сестра	13	164	0,4	37.5	0
6	М-в А.	Брат	28	152	0,45	3.15	2.74
7	М-в А. ;	Брат	25	128	0,27	0	3.19
8	А-ва М.	Тетя	48	146	0,34	0	1.44
9	А-ва Н.	Сибс	25	170	0,44	0.77	1.19
10	А-ва Х.	Сибс	20	113	0,32	0	2.53
11	А-ва М.	Сибс	7	134	0,28	0	2.51
12	А-ва З.	Сибс	1,2	110	0,3	0	1.73
13	Р-в М.	Дядя	45	158	0,46	0	1.81
14	Р-в Н.	Сибс	23	149	0,46	0.26	1.68
15	Р-в У.	Сибс	17	152	0,42	1.52	1.96
16	Р-в Ф.	Сибс	15	152	0,41	0.6	1.87
17	Р-ва Х.	Сибс	12	137	0,4	0	2.09
18	К-ва М.	Тетя	42	105	0,37	0.5	1.74
19	Ф-ва М.	Тетя	39	102	0,26	1.15	2.57
20	Ф-ва С.	Сибс	22	126	0,37	1.39	2.17
21	Ф-ва Н.	Сибс	10	146	0,36	0.62	2.45
22	Ф-ва Н.	Сибс	7	127	0,3	1.63	2.45
23	Ф-в М.	Сибс	4	119	0,34	1.20	3.10
24	Ф-в М.	Сибс	22	140	0,4	0	2.09
25	Т-ва А.	Тетя	26	134	0,33	1.36	2.01
26	Т-в Ж.	Сибс	15	140	0,42	0.98	2.40
27	Т-ва М.	Сибс	11	128	0,32	2.8	2.58
28	Т-в А.	Сибс	8	122	0,35	0	3.02
29	Т-ва М.	Сибс	4	122	0,32	0	3.65
30	Т-ва Т.	Сибс	13	126	0,4	0.2	2.46
31	Т-ва У.	Тетя	33	93	0,98	0.45	2.99
32	И-в М.	Сибс	11	145	0,32	0.56	1.88
33	И-ва К.	Сибс	14	139	0,44	1.18	1.88
34	И-ва Г.	Сибс	10	134	0,32	2.06	2.45
35	И-ва Г.	Сибс	7	141	0,39	1.19	2.87
36	И-ва М.	Сибс	4	79	0,28	1.9	2.56
37	К-ва Х.	Тетя	28	128	0,36	0	2.17
38	К-в А.	Сибс	7	134	0,27	0	3.19
39	К-в А.	Сибс	4	99	0,26	0	4.08
40	К-в А.	Сибс	2,4	119	0,29	0	4.19

Рибофлавин при лечении наследственной энзимопенической метгемоглобинемии оказался более эффективным по сравнению с аскорбиновой кислотой. При применении его внутрь в дозе 30-40 мг в день в течение 3 месяце уровень метгемоглобина в крови находится в пределах 5%, а при терапии аскорбиновой кислотой в дозе 1 г в день снижается уровень метгемоглобина только до 10%. Гетерозиготы в лечении не нуждаются, но должны быть осведомлены о носительстве гена наследственной патологии.

Прогноз в смысле продолжительности жизни у больных наследственной энзимопенической метгемоглобинемии благоприятный. Им рекомендуется постоянно избегать переохлаждения и контактов с химическими веществами -метгемоглобинообразователями -как на производстве, так и в быту, а также употребления в пищу продуктов с химическими добавлениями.

Всем больным наследственной энзимопенической метгемоглобинемии необходимо разъяснять характер наследования болезни, ее клинические проявления заболевания, недопустимость вступления в брак родственников, страдающих этой болезнью.

При соблюдении практическими врачами изложенной диагностической тактики с учетом основных клинических симптомов {синюшность, одышки и другие при отсутствии органических поражений сердца и легких) исключаются грубые диагностические ошибки. Проведение соответствующих медико-генетических консультаций среди выявленных больных и их родственников -одно из основных профилактических мероприятий в уменьшении частоты и ликвидации данной наследственной патологии.

Анемии, обусловленные Г-6-ФДГ недостаточностью эритроцитов. При снижении активности Г-6-ФДГ в эритроцитах происходят выраженные изменения. Эти клетки несколько теряют способность к образованию НАДФ-Н и связыванию кислорода, в результате уменьшается устойчивость к воздействию различных окислителей (метиленовый синий, аскорбиновая кислота, цистамин). Механизм, приводящий к разрушению эритроцитов с дефицитом активности Г-6-ФДГ, окончательно не определен. Однако можно предположить, что в условиях ограниченного образования восстановленного НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) в эритроцитах с дефицитом активности Г-6-ФДГ различные лекарственные, химические и другие вещества вызывают снижение уровня GSH. При таких условиях фермент гемоглобина и структурные компоненты мембраны эритроцитов подвергаются окислительной денатурации, сопровождающейся увеличением чувствительности дефектных клеток к фагоцитозу или внутрисосудистому гемолизу в результате воздействия экзо- и эндогенных факторов.

Наследственная недостаточность глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) эритроцитов. Актуальность изучения недостаточности

фермента Г-6-ФДГ в эритроцитах обусловлена как значительной распространенностью этой наследственной молекулярной патологии, особенно в республиках Средней Азии и Закавказья, так и значительным увеличением числа лекарственных веществ, обладающих свойством провоцировать острые гемолитические кризы у практически здоровых лиц, являющихся носителями гена дефицитные симптомы анемии изменения лабораторных показателей.

У больных β-талассемией в сочетании с дефицитом активности Г-6-ФДГ эритроцитов отмечалось более тяжелое течение заболевания, а гематологические показатели соответствовали суммарному показателю обоих заболеваний. Это подтверждается данными и других авторов (Хакимова С. Х., 1976; Ермаков Н. В. и др., 1979; Махмудова М. А., 1980).

Для иллюстрации приводим результаты клинико-лабораторных и генеалогических исследований пробанда А-вой С. (рис 6)

Больная А-ва С, 34 лет, узбечка, поступила в гематологическую клинику с жалобами на общую слабость, головокружение, потемнение в глазах, желтушность склер и кожных покровов, тошноту, рвоту с примесью желчи, изменение цвета мочи -темно-коричневый. Из анамнеза выяснилось, что больна с детства. Начало болезни связано с приемом таблеток стрептоцида и тетрациклина. В дальнейшем наблюдалась у детского врача и терапевта по поводу гепатолиенального синдрома и вторичной анемии.

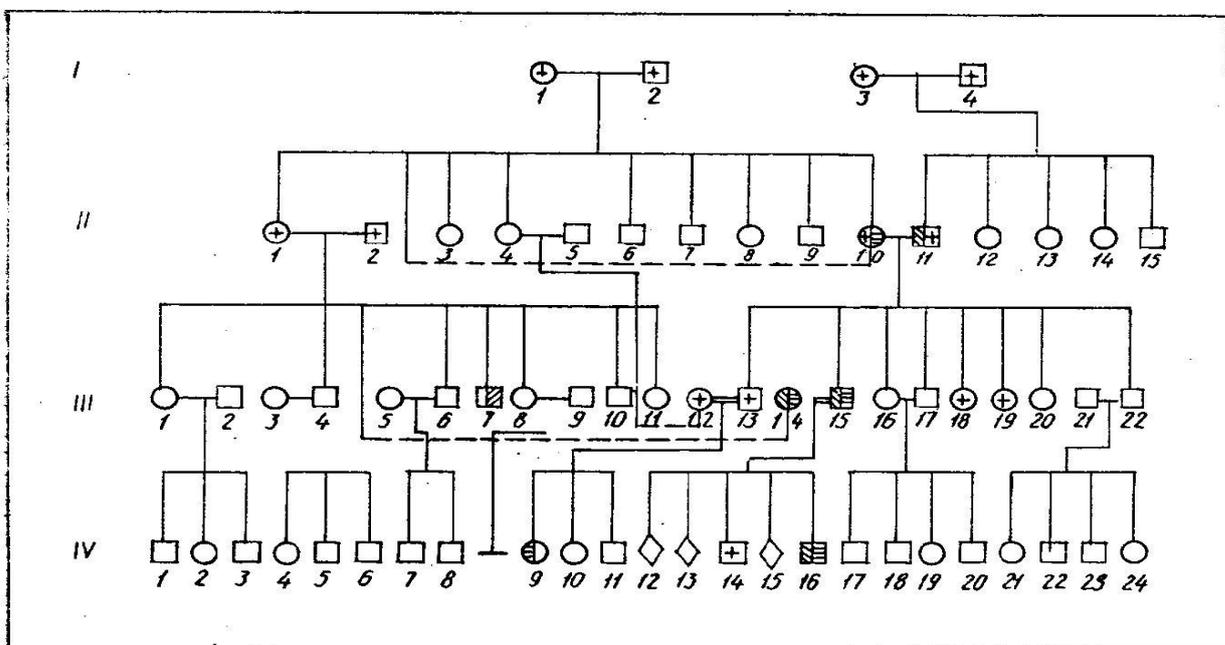
Последнее обострение связано с приемом сульфадимезина по 1 г четыре раза в день, амидопирина по 0,25 г 3 раза в день по поводу гриппа. На 2-й день у нее появились указанные симптомы, и больная была госпитализирована в гематологическую отделенную клинику Андиганского медицинского института.

Анамнез жизни: родилась в семье служащего третьим ребенком, доношенным, при нормальных родах. С детства часто страдает ангиной, гепатолиенальным синдромом и вторичной анемией. Менструация с 16 лет, нерегулярная (в 2-2,5 мес один раз) со скудными выделениями. Замужем за двоюродным братом (родственный брак) (см. рис. 6). Беременностей пять, родов 2, 3 выкидыша в первой половине беременности. В третьей беременности родился мальчик с гемолитической болезнью и жил 20 ч. От пятой беременности родился доношенный мальчик. В данное время страдает гемолитической анемией.

Объективно: состояние больной средней тяжести. Сознание ясное, черты лица заострены. Кожные покровы смуглые, иктеричны склеры глаз, питание пониженное, периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без деформации. В легких -везикулярное дыхание. Со стороны сердца -тахикардия, систолический шум во всех точках выслушивания. Пульс-104 в минуту. АД-115/60 мм рт. ст. Язык влажный, живот асимметричен и слегка увеличен. Печень выступает на 4 см, средней плотности, безболезненная, селезенка на 7 см, средней

плотности, чувствительная, поверхность гладкая, края закруглены. Стул обычного цвета, моча насыщенного цвета.

Общий анализ крови: эр.- $3,20 \cdot 10^{12}/л$, Нб-78 г/л, цв. пок.-0,7, рц.-28%, тр.- $117 \cdot 10^9/л$, л - $9,7 \cdot 10^9/л$, э.-1%, юн.-2%, п.-3%, с-67%, лимф.-26%, мон.-1%. Анизопойкилоцитоз выраженный, полихромазия, мишеневидные эритроциты -5-6 в поле зрения, нормобл.-21%, непрямая фракция билирубина-1,32 ммоль/л, прямая-0,2 ммоль/л, общий билирубин-1,5 ммоль/л, сывороточное железо-262,1 ммоль/л, Нб А₂-4,11%, Нб F-4,47%, проба на серповидность эритроцитов отрицательная, осмотическая резистентность эритроцитов -0,34-0,52% раствора хлористого натрия, продолжительность жизни эритроцитов -47-50 дней (в норме 60-80) по Е. Н. Мосягиной, группа крови А(II), резус положительный. Активность фермента Г-6-ФДГ по Берн-штейну резко положительная (+ ++), по ВОЗу -0,0 МЕ-г/Нб, проба



- | | | | | |
|-----|-------------------|---|---|---|
| ○ | -женский пол | ⊕ | ⊞ | -умершие |
| □ | -мужской пол | ⊗ | ⊠ | -больные гемолитической анемией, обусловленной Г-6-ФДГ недостаточностью в сочетании с β-талассемией |
| ○—□ | -супруги | ◇ | | -неизвестный пол |
| ○—□ | -родственный брак | | | |

Рис.7. Родословная семьи пробанда А-вой С., в родственном браке

Кумбса отрицательная. На сканограмме (¹⁹⁸Аи) размер печени 15X14X10 см и селезенки 10x19 см, распределение изотопа равномерное. Диагноз: Нв (А₂ и E)-талассемия/дефицит активности Г-6-ФДГ эритроцитов.

Отменены сульфаниламидные препараты, антибиотики и проведено дезинтоксикационное лечение (вливание гемодеза, витаминотерапия, желчегонные, спазмолитики).

После лечения состояние больной улучшилось, желтушность уменьшилась, боли в животе стали менее интенсивными, цвет мочи светлее. Анализ крови: эр.-до $4,30 \cdot 10^{12}/л$, Нв-из 48- г/л, цв. пок.-0,7, рц.-27%. Дан совет о режиме, ознакомлена со списком лекарственных препаратов, могущих провоцировать повторный гемолиз эритроцитов. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

От оперативного лечения категорически отказалась, неоднократно повторно поступала в гематологическое отделение клиники Андижанского медицинского института, где периодически лечилась и после выписки из клиники находилась под нашим наблюдением.

В мае 1980 г. у больной внезапно повысилась температура, появились тошнота, рвота с примесью желчи, нарастала желтуха, и она потеряла сознание. Родители от госпитализации ее категорически отказались, и ночью 13 мая 1980 г. она скончалась. Видимо, смерть наступила от острого гемолитического криза, причиной которого была, видимо, простуда (высокая температура) с гемолитической комой. При обследовании членов семьи и других близких родственников А-вой С. выявлено еще несколько больных.

Муж пробанда А-в Н., 1938 года рождения, узбек. Страдал анемией неясной этиологии (в анамнезе -ревмокардит, недостаточность митрального клапана). Во время осмотра его беспокоили слабость, периодически -головокружение, изменение цвета мочи, озноб, усиливающийся после приема таблеток ацетилсалициловой кислоты, амидопирин и асфена.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Кожа смуглая, склеры субиктеричны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичны, систолический шум на верхушке. Границы сердца расширены влево на 1,0-1,5 см; АД-115/70 мм рт. ст. Язык влажный, живот мягкий, печень и селезенка у края реберной дуги. Отмечается болезненность в левом боку при глубокой пальпации.

Общий анализ крови: эр.- $3,30 \cdot 10^{12}/л$, Нв-118 г/л, цв. пок.-1,08, рц.-72%, гематокрит -33 об.%, л.- $8,3 \cdot 10^9/л$, э.-2% юн.-2%, п.-4%, с-57%, лимф.-22%, мон.-3%. Анизопойкилоцитоз, выраженная полихромазия, мишеневидные эритроциты-1-2 в поле зрения, нормобл.-4:100, осмотическая резистентность эритроцитов -0,32-0,50% раствора хлористого натрия. Нв A_2 -6,2%, Нв F-1,12%, проба на серповидность эритроцитов и проба Кумбса отрицательные, непрямая фракция билирубина-1,25 ммоль/л, прямая-1,0 ммоль/л, общий билирубин -2,25 ммоль/л, активность Г-6-ФДГ эритроцитов по Бернштейну резко положительная (+ + +), по ВОЗу -0,0 МЕ-г/Нв.

Диагноз: дефицит активности Г-6-ФДГ эритроцитов в сочетании с β -талассемией, то есть гемизигота по Г-6-ФДГ и гетерозигота по β -талассемии. Гемолитическая анемия средней тяжести.

Свекр пробанда А-вой С. А-в М., 1908 года рождения. Со стороны общего анализа крови отклонений от нормы не наблюдалось, активность

Г-6-ФДГ в норме (5,36 МЕ-г/НЬ), мишеневидные эритроциты -4-5 в поле зрения; селезенка у края реберной дуги, фракция НЬ А₂-6,5% и НЬ F -1,5%. Приведенные исследования дают основание сделать вывод, что у него имеется минимальная форма β-талассемии (НЬ А₂-вариант).

Племянница мужа пробанда А-вой С. М-ва Д., 1956 года рождения. Во время обследования беспокоили слабость, головокружение, желтушность склер и кожных покровов; тупые боли в обоих боках, усиливающиеся при физической нагрузке. Страдает анемией с 10-летнего возраста, когда впервые внезапно повысилась температура, появились озноб, тошнота, рвота. Наблюдалась с подозрением на отравление неясной этиологии, а затем была госпитализирована в инфекционную больницу. Со 2-го дня появилась желтушность склер, затем кожных покровов. Ей было проведено лечение по поводу вирусного гепатита. С тех пор страдает анемией и периодически лечится в стационаре.

Общее состояние средней тяжести, кожные покровы смуглые с желтушным оттенком, видимые слизистые и склеры субиктеричны. В легких везикулярное дыхание, тоны сердца ритмичны, систолический шум на верхушке сердца, небольшое расширение границ его влево; живот увеличен. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка - на 4 см, средней плотности, болезненная.

Анализ крови: эр.-3,6-10¹²/л, НЬ -87 г/л, активность Г-6-ФДГ эритроцитов по Бернштейну резко положительная (+ + +), по ВОЗу -0,0 МЕ-г/НЬ. В мазке -выраженный анизопойкилоцитоз и гипохромия. Нормобл.-1:100 эритроцитов.

Диагноз: хроническая наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности Г-6-ФДГ в эритроцитах-в сочетании β-талассемией.

Как видно из родословной пробанда А-вой С. (рис. 7), она состоит в близкородственном браке -двоюродные сестра и брат (III-14, 15). Обследованию подверглись три поколения этой семьи и установлено, что дефицит активности Г-6-ФДГ эритроцитов имеется, кроме пробанда, у мужа (III-15), он же является гетерозиготным по β-талассемии (НЬ А₁-62%) - Свекор (II--11) является гетерозиготным по β-талассемии (НЬ А₂-6,5%), свекровь (II-10) гетерозиготна по носительству дефицита активности Г-6-ФДГ эритроцитов. Брат (III-7) является, возможно, гомозиготным носителем дефицита активности Г-6-ФДГ эритроцитов. Пробанд была пять раз беременной и три раза у нее были выкидыши во второй половине беременности (IV-12, 13, 15). От третьей беременности (IV-14) родился мальчик, который умер в раннем детском возрасте по неизвестной причине. Видимо, эти дети были гомозиготными носителями либо талассемии, либо дефицита активности Г-6-ФДГ эритроцитов. Единственный живой сын (IV~6) является гетерозиготным по β-талассемии и гетерозиготным носителем дефицита активности Г-6-ФДГ в эритроцитах. Характерно, что в этой семье имеется, кроме них, еще второй

близкородственный брак, старший брат ее мужа (III-13) был женат на двоюродной сестре (III-12). Они умерли до нашего обследования, а их дочь (IV-9) страдает гетерозиготным носительством дефицита активности Г-6-ФДГ эритроцитов (см. рис. 6).

На основании проведения исследований установлена особенность клинического проявления β -талассемии при сочетании с дефицитом активности Г-6-ФДГ эритроцитов. Для этой формы характерны более выраженные симптомы анемии, резко выраженная спленогепатомегалия с нарушением функции печени и селезенки, морфологические изменения эритроцитов, нередко смертельным исходом и ее семья оказалась несчастливой, поскольку из 5 родов единственный жив оставшийся сын больной β -талассемией в комбинации с недостаточностью фермента Г-6-ФДГ эритроцитов.

Токсическая метгемоглобинемия По симптоматике токсическая метгемоглобинемия может иметь острое или хроническое течение. При острых отравлениях с высоким уровнем МtНб (60-70%) наступают кома и смерть. Эта форма заболевания может встречаться на некоторых предприятиях при контакте с анилиновыми красителями, производными бензола и т. д., а также при отравлении рядом лекарств.

При прекращении воздействия токсического агента уровень МtНб быстро снижается, поскольку активность МtНб-Р сохранена. Отравление нитритами обычно протекает в легкой форме, а производными анилина - в тяжелой форме и может закончиться летально.

Метгемоглобинемия и цианоз, обусловленные аномальными гемоглобинами увеличение содержания МtНб в крови могут обусловить ряд аномальных гемоглобинов вследствие нестабильности их молекул или большей диссоциации на субъединицы меньшей молекулярной массы, у которых степень окисления значительно увеличена.

Одной из причин цианоза может быть также наличие в крови аномальных форм Нб с уменьшенным сродством к кислороду, что приводит к увеличению содержания в крови деоксигемоглобина. Одинаковый, воспринимаемый на глаз, цианоз может отмечаться

Лечение метгемоглобинемии. Лечение гомозигот по НФМ и больных токсической метгемоглобинемией с содержанием Мt Нб более 20% в крови и выраженной симптоматикой проводится лекарственными препаратами, способствующими восстановлению Мt Нб. По характеру действия они делятся на 2 типа: вещества, непосредственно химически восстанавливающие Мt Нб (аскорбиновая кислота, цистамин и др.), и вещества, восстанавливающие Мt Нб путем активации ферментативной окислительно-восстановительной системы эритроцитов, зависящей от НАДРН, регенерируемого в результате метаболизма по,

пентозофосфатному шунту. Таким лекарственным средством является метиленовый синий, который применяют также и при лечении острых отравлений.

Следует отметить, что в плазме крови больных НФМ содержание аскорбиновой кислоты уменьшено ввиду ее усиленного потребления для восстановления MtHb. Прием внутрь больными аскорбиновой кислоты в больших дозах (по 0,15-0,3 г 3 раза в день) уже в течение первых 2-3 дней снижает концентрацию MtHb в крови до 10% от общего количества гемоглобина. Это нижний предел, до которого уменьшается Mt Hb при лечении только аскорбиновой кислотой. При этом почти исчезает цианоз и другая симптоматика, улучшается общее самочувствие, больные становятся работоспособными. Затем переходят на поддерживающие дозы аскорбиновой кислоты (0,05-0,1 г 3 раза в день) в течение длительного времени (2-3 мес). Длительное лечение аскорбиновой кислотой в больших дозах должно осуществляться под наблюдением врача-терапевта или педиатра с периодической проверкой функции поджелудочной железы (уровень сахара в крови), почек (анализ мочи, проба по Зимницкому) и артериального давления. Большие дозы аскорбиновой кислоты могут оказывать угнетающее влияние на инсулярный аппарат поджелудочной железы, стимулировать образование кортикостероидных гормонов, что при известных условиях может привести к повреждению гломерул почек и развитию гипертонической реакции, а также к образованию камней в почках. Поэтому при лечении аскорбиновой кислотой необходимо делать перерывы длительностью 2-3 нед.

Метиленовый синий при его внутривенном введении оказывает быстрый эффект и уже через 1 ч относительная концентрация MtHb в крови уменьшается до 1 % и даже ниже. Кожные покровы и видимые слизистые быстро розовеют, самочувствие больных улучшается.

Метиленовый синий применяется в виде препарата «хромос-1 мой», в одной ампуле которого содержится 50 мл 25% раствора глюкозы и 0,5 мг метиленового синего. Препарат в больших дозах (7 мг/кг и более) может вызывать серьезные осложнения с резким усилением цианоза и даже наступление гемолиза эритроцитов, что особенно характерно для больных НФМ, имеющих одновременно и другую наследственную патологию - дефицит Г-6-ФДГ эритроцитов.

Препарат метиленового синего может применяться внутрь в капсулах по 100 мг 3-4 раза в день для взрослых, детям он дается из расчета 0,005-0,01 г на каждый год жизни. Длительное применение этого препарата у некоторых больных дает хорошие результаты. Особенности внутривенного введения метиленового синего являются как быстрое снижение уровня MtHb в крови, так и не менее

быстрое его накопление. Поэтому препарат не рекомендуется для широкого применения при НФМ в настоящее время. Главным терапевтическим средством остается аскорбиновая кислота; оксигенотерапия дает временный эффект.

В связи с открытием в эритроцитах флавинзависимой редуктазы были проведены первые исследования по использованию рибофлавина для лечения НФМ, что дало положительные результаты [14, 19, 17].

Терапевтический эффект был более выражен, чем при применении аскорбиновой кислоты. Так, оральное введение рибофлавина в дозе 30-40 мг в день в течение 3 мес поддерживало уровень МtНb в крови в пределах 5-%. В предыдущие годы терапия аскорбиновой кислотой в дозе 1 г в день снижала уровень МtНb только до 10%. Гетерозиготы по НФМ в лечении не нуждаются, однако они должны быть осведомлены о наличии у них наследственной аномалии.

Прогноз в отношении продолжительности жизни у больных НФМ благоприятный. Им следует избегать переохлаждения и контактов с химическими веществами –метгемоглобинообразователями как на производстве, так и в быту, а также употребления в пищу продуктов с химическими добавлениями.

С больными НФМ необходимо проводить санитарно-просветительную работу, подчеркивая в целом доброкачественный характер заболевания. В плане профилактики НФМ должно проводиться медико-генетическое консультирование для исключения возможности вступления в брак двух гетерозигот. В профилактике хронической интоксикации метгемоглобинообразователями показана эффективность метионина, пиридоксина и мепамида.

Больные НФМ не должны привлекаться в качестве доноров крови при значительном содержании МtНb, а также вследствие наличия у них скрытой анемии.

Наследственные М-гемоглобинопатии. Наследственная метгемоглобинопатия возникает также вследствие синтеза в организме аномальных гемоглобинов, содержащих α - или β -цепи в окисленной форме. Известно несколько таких вариантов Нb, причем все они образуются в результате единичных замещений аминокислот в непосредственной близости от гема. Такие аномальные Нb принято относить к группе М.,

Первое указание на такой аномальный Нb было сделано, Weber в 1948 г., выявивших в одной семье 8 цианотичных больных с повышенной концентрацией МtНb. Авторы доказали, что аномальность свойств обусловлена глобином, а не гемином. В дальнейшем многие выявленные случаи аналогичного заболевания удалось систематизировать и доказать, что указанные аномалии Нb

обусловлены замещением либо проксимального, либо дистального гистидинов в аномальной цепи на тирозины. Некоторые из описанных в разных странах видов аномальных Hb M оказались идентичными. Каждый из четырех видов был назван по географическому пункту, где он впервые выявлен. Помимо четырех аномальных гемоглобинов с заменой гистидинов на тирозины, к аномальной группе M относят и Hb Milwaukee.

M-гемоглобинопатия -довольно редкое заболевание, встречающееся в разных странах. Например, впервые обнаруженный Horlein, WeberHb -это Hb Saskatoon, который впоследствии был выявлен у обследуемых в Германии, Канаде, Англии, США, Франции, Норвегии, Иране, Польше, Южной Африке, СССР. Однако в Японии описано около 100 человек с «врожденной нигремией», обусловленной присутствием в эритроцитах Hb I wate.

Наследование дефекта при всех вариантах Hb M носит доминантный характер, гомозигот по соответствующему гену не обнаружено. Однако в некоторых случаях появление Hb M можно расценивать как спонтанную мутацию [28]. Доля Hb M в эритроцитах больных с мутацией в α -цепи глобина составляет 15-30% отобщего количества Hb, в то время как β -варианты составляют 40-50%.

Кровь больных, имеющих HbM, шоколадно-коричневого оттенка; гематологические показатели обычно в пределах нормы. В случае B-вариантов выявляется легкий гемолитический синдром, что, по-видимому, обусловлено их некоторой нестабильностью. Доказано, что при наличии HbHydePark возможна частичная потеря тема в аномальных цепях; отмечают анемию и спленомегалию при наличии HbHydePark, что объясняют неэффективным эритропоэзом. Описан случай значительного снижения в крови Hb Saskatoon после приема лекарств, обладающих свойствами окислителей [27, 29].

При мутациях в α -цепях аномальность проявляется уже в фетальном Hb, а затем и в Hb взрослых. В таких случаях цианоз проявляется с момента рождения, а для носителей HbM с аномалией в β -цепях проявление цианоза начинается с 3-4-го месяца после рождения, когда происходит замена основной части Hb F на Hb A. Носительство Hb M, по-видимому, мало сказывается на продолжительности жизни.

Первичная, вторичная и третичная структуры α - и β -цепей глобина очень близки. По первичной структуре они тождественны в 65 и различны в 76 позициях, большое сходство у них и в контактах гема с глобином.

Дифференциальная диагностика метгемоглобинемии. Основные диагностические и дифференциально-диагностические тесты HbM, M-гемоглобинопатий и других метгемоглобинемии: 1) определение относительного содержания MtHb в процентах от общего

содержания НЬ цианметгемоглобиновым методом; 2) определение активности НАДН-зависимой MtHb-R методом Хегеши [12, 13]; 3) снятие спектров абсорбции с вычислением отношений оптических плотностей D_{630}/D_{600} и D_{500}/D_{600} , что позволяет провести дифференциальный диагноз между НФМ и М-гемоглобинопатией; 4) электрофорез или изоэлектрофокусирование окисленного гемоглобина; 5) терапевтическая проба с введением больному метиленового синего; 6) анализ родословной семьи с определением типа наследования.

Органические заболевания легких и сердца должны быть отвергнуты на основании анамнеза, данных физикального и соответствующих исследований. Это обусловлено тем, что наиболее распространенными причинами цианоза являются дыхательная или сердечная недостаточность, ведущие к накоплению в крови деоксигемоглобина, что является причиной цианоза.

Указанные выше тесты, а также некоторые дополнительные и наличие анамнестических данных о недавнем контакте с токсическим агентом или лекарством-окислителем позволяют дифференцировать различные формы метгемоглобинемии и выбрать правильную лечебную тактику.

Гемоглобинопатия D.HbD является более редкой формой аномалии. Он существует в нескольких неотличимых электрофоретических формах, но с локализацией аномалии в обеих разновидностях полипептидных цепей (как α , так и β). HbD имеет одинаковую электрофоретическую подвижность с Hb S (см. выше). Их дифференцируют по растворимости пробой Итано.

Варианты α - и β -цепей HbD имеют различное географическое распространение. Гемоглобин D_a обнаружен у членов нескольких негритянских семей в США. Основной очаг HbD/ β находится в Северо-Западной Индии, эту аномалию находят у сикхов Пенджаба (3%) и среди населения штата Гуджерати (1%). Количество носителей HbD в Индии может достигать нескольких миллионов человек. Гораздо реже HbD/ β находят в Алжире (0,3-0,9%), в Западной Африке, Турции, в бывшем СССР среди русских, азербайджанцев, узбеков, таджиков и представителей народностей Дагестана. В некоторых районах Узбекистане и Таджикистане выявляется до 1% носителей этой аномалии.

У гомозигот по HbD Пенджаб признаков анемии и гемолиза нет, эритроцитарные индексы в норме, но многие эритроциты имеют мишеневидную форму. В клетках содержится до 100% HbD. Гетерозиготы являются здоровыми людьми, содержание HbD у них равно 40-50%. Компаунды по Hb D Пенджаб и β -талассемии имеют широкий спектр клинических проявлений. Тактика лечения таких больных варьирует в зависимости от формы.

Гемоглобинопатия E- Hb E был открыт в 1954 г. Аномалия локализована в 26-м положении β -цепи, где глутаминовая кислота заменена лизином. Эта замена приводит к увеличению положительного заряда всей молекулы и к значительному замедлению электрофоретической подвижности в щелочном буфере. Подвижность Hb E равна подвижности Hb A₂, но относительное содержание его в гемолизате обычно значительно выше. В некоторых случаях дифференцировать между этими двумя кровяными пигментами приходится с помощью анализа пептидов.

Биологическая роль этого Hb не выяснена, способ наследования такой же, как и при других гемоглобинопатиях. Ранее считалось, что ареал распространения Hb E ограничен некоторыми странами Юго-Восточной Азии. В последнее время появились сведения о более широком распространении Hb E в этом районе. Это позволяет считать Hb E вторым по важности аномальным гемоглобином (после Hb S). Первичным очагом, по-видимому, является Кампучия, где среди отдельных комерских племен встречается до 37% носителей данной аномалии Hb. Помимо Кампучии, он довольно часто встречается в Лаосе (до 28%), Таиланде (15-25%) и Бирме (15-16%) и в меньшей степени (2-7%) в Малайзии, Вьетнаме, Индонезии, Шри-Ланке, а также в некоторых районах Индии, Бангладеш Китая (Макао). Носительство этого Hb обнаружено в Непале и Турции (преимущественно среди тюрков), в Узбекистане и Таджикистане. Единичные случаи отмечены в Азербайджане.

Гомозиготная гемоглобинопатия E (EE) характеризуется легкой гемолитической анемией со значительным количеством мишеневидных клеток в периферической крови. Продолжительность жизни эритроцитов укорочена, уровень Hb E составляет около 90% с небольшой примесью Hb F. У гетерозигот анемия отсутствует, имеются мишеневидные клетки с 20-60% Hb E, остальное составляет Hb A.

Гораздо больший клинический интерес представляет двойное гетерозиготное состояние-гемоглобинопатия E-талассемия. Это заболевание по тяжести является более серьезным, чем гомозиготная гемоглобинопатия E, и приближается к большой талассемии (характерные рентгенограммы костей с выраженными изменениями, предрасположенность к инфекциям, апластические кризы, иногда мегалобластоз). Иногда может наблюдаться гиперспленизм. Электрофоретическая формула типа EF, изредка отмечают E+F + A. Содержание Hb F (по сведениям разных авторов) варьирует от 1,9 до 85%.

Диагностика основывается на данных изучения семьи: у одного из родителей больного обычно обнаруживается малая (или даже минимальная) талассемия, а у другого-носительство Hb E. Лечение

принципиально не отличается от такового при большой талассемии. Идентификация HbDPunjab и Hb E на территории СССР впервые осуществлена одновременно в Центральном институте гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения СССР и в Национальном институте гематологии и переливания крови ВНР в рамках межинститутского научного сотрудничества.

Компаунды по гемоглобинопатиям S и D. Под названием HbD объединяют различные виды гемоглобина, не отделяющиеся от Hb S электрофоретически в крахмальном геле при рН 8,6 и хроматографически. В отличие от Hb S эти белки растворимы в воде и поэтому не вызывают образования эритроцитов серповидной формы.

Относительно химического строения, некоторые гемоглобины типа D характеризуются наличием структурных изменений в α -цепи, другие - β цепи.

Клиническая картина заболевания, обусловленного присутствием Hb S/D, неоднородна; она представляет собой гемолитическую анемию с различной тяжестью симптоматики.

Разнообразие вариантов течения заболевания в большей степени определяется скорее присутствием того или иного типа гемоглобина D, чем гемоглобином S. В настоящее время известно не менее 9 разновидностей гемоглобинов, имеющих сходные с Hb S электрофоретические характеристики и объединяемых под названием HbD, которые могут встречаться в человеческом организме в комбинации с Hb S. Из них лишь один гемоглобин D (Пенджаб) способен вызвать клинические проявления СКА; однако комбинированные гемоглобинопатии S и D на практике встречаются редко. При описании таких случаев отмечают, что клиническая картина болезни отличается несколько большей тяжестью, чем при типичной форме СКА; спленомегалия обнаруживается у трети больных. Тем не менее нам приходилось наблюдать течение болезни с очень тяжелыми клиническими проявлениями. При заболеваниях, вызванных сочетанием Hb S/D, в мазке крови обычно выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, эритроциты, окруженные «ореолом» и серповидной формы.

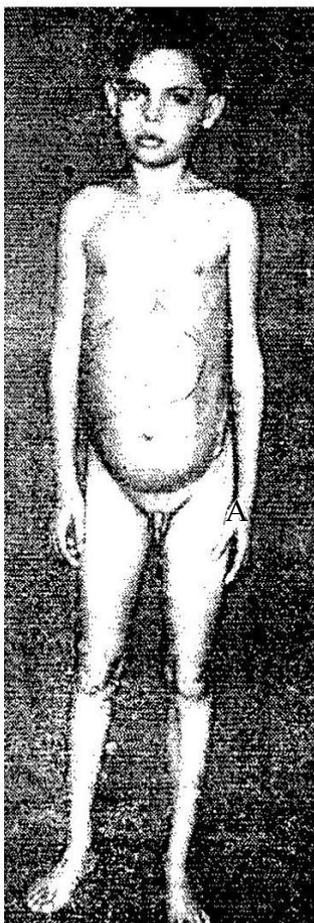


Рис. 37. Больной гемоглобинопатией S/D Пенджаб с тяжелой клинико-гематологической картиной. Выраженная гепатомегалия (слева). Отчетливо видны коллатеральные сосуды в области живота (показаны стрелками) у того же больного (справа).

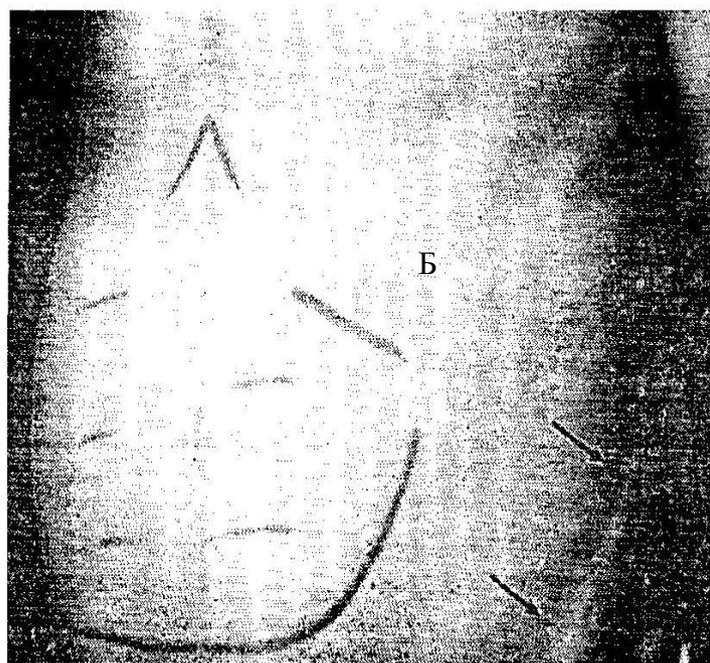


Фото 7 А и Б. Фото из наблюдения Ю.Н. Токарева с соавтором.

Молекулярная генетика гемоглобинопатии: современные достижения. Начало 80-х годов в учении о гемоглобинах ознаменовалось резким увеличением числа работ, посвященных поискам и обнаружению точных нуклеотидных перестроек ДНК глобиновых генов при талассемических синдромах. Предпосылками для этих работ стали точная первичная структура всех глобиновых генов человека с прилежащими последовательностями, доказанная генетическая гетерогенность гемоглобинопатии и модельный характер талассемии как наследственно обусловленного расстройства белкового синтеза. В отличие от аномальных гемоглобинов, при

носителем которых возможно определение локализации и характера нуклеотидной замены на основе обнаруженной аминокислотной замены, талассемии возникают в результате мутаций в регулирующих зонах, первичную структуру которых и расшифровывают.

Пренатальная диагностика гемоглобинопатии. Первые попытки провести пренатальную диагностику плода у пар с риском рождения ребенка, страдающего смертельной формой гемоглобинопатии, были осуществлены в 1974 г. К тому времени было известно, что водянка плода, имеющего Hb Bart's в азиатских популяциях, вызвана делецией всех четырех α -генов, и это можно зафиксировать кДНК/ДНК-гибридизацией; что при гомозиготных β -талассемиях синтез β -цепей резко угнетен, и это можно обнаружить методом биосинтеза *in vitro*. Молекулярная природа дефекта при серповидно-клеточной анемии была известна давно. Таким образом создались предпосылки для попыток диагностировать *in utero* эти наиболее распространенные гемоглобинопатии со смертельным исходом.

Метод определения генотипа плода путем измерения скорости синтеза глобиновых цепей *in vitro*. Поскольку для большинства β -талассемий не найдено такого дефекта ДНК, который легко обнаружить гибридизацией или рестрикционным анализом, как это можно делать при α -талассемии в тех случаях, когда родители гетерозиготны по гену β -талассемии в ретикулоцитах плода измеряют скорость синтеза β -цепей [2]. Кровь берут либо с помощью фетоскопии и пункции сосудов, либо путем аспирации плаценты под контролем ультрасонографии оптимальный срок беременности при этом -18-20 нед. Получаемый образец содержит смесь материнских и фетальных клеток. После проведения стандартной процедуры инкубации крови с меченой H или C аминокислотой стараются возможно полнее освободиться от материнских клеток, вносящих артефакты в измеряемую скорость синтеза. Для этого используют либо дифференциальную агглютинацию эритроцитов антисывороткой, либо дифференциальный лизис, основанный на разной концентрации карбоангидраз в материнских и фетальных клетках. Опыт показывает что фетоскопия с целью пренатальной диагностики гемоглобинопатий предпочтительнее: меньше осложнений и больший процент фетальных клеток в образце [7,8]. Наиболее частыми осложнениями! при взятии крови у плода бывают выкидыши, амнионит и преждевременная смерть плода.

Метод определения генотипа плода путем анализа днк-глобиновых генов в фибробластах амниотической жидкости. Этот метод, в отличие от предыдущего, в значительной мере лишен опасности смерти плода, однако до последнего времени лишь делеционные формы α -талассемии могли быть обнаружены методами

молекулярной генетики. Правда, с открытием сцепленности серповидно-клеточной мутации с полиморфизмом сайтов рестрикции Hpa I в районе, прилегающем к 3 концу β -глобинового гена, и значительным прогрессом в рестрикционном картировании талассемических генов становится очевидным, что условия применения метода могут и должны быть расширены [11]. Технической сложностью метода следует считать необходимость длительного культивирования фибробластов *in vitro*.

Амниоцентез проводят на 13-15-й неделе беременности, получая приблизительно 20 мл амниотической жидкости. Рост культуры выделенных фибробластов продолжается 3-6 нед до получения 10^7 клеток, что достаточно для дальнейшего анализа. Изолированную ДНК затем подвергают либо кДНК/ДНК-гибридизации, измеряя дозу гена в клетках исследуемого плода, либо обработке рестриктазами с последующей оценкой кластера глобиновых генов по методу Саузерна: электрофорезом в агарозном геле фрагментов ДНК с переносом разделившихся фрагментов на нитро-целлюлозные фильтры и гибридизацией *in situ* со специфической кДНК. Как упоминалось выше, метод можно использовать в любых случаях, когда дефект в ДНК возможно определить либо гибридизацией, либо картированием генов. К ограничениям метода следует отнести проблему гетерогенности дефектов на уровне ДНК у компаундов.

Как видно из изложенного, пренатальная диагностика - большое достижение современной гематологии, ставшие реальным оружием профилактики наследственных расстройств синтеза гемоглобина.

Анемии гемолитические вследствие дефекта мембран эритроцитов. Группа заболеваний, в основе которых лежат генетически детерминированные нарушения стромального белка или липидов мембран эритроцитов, которые приводят к выраженному понижению устойчивости клеток к условиям стаза, гипоксии и ацидоза в селезенке. К заболеваниям этой группы относятся анемия гемолитическая с овалоцитозом, анемия гемолитическая микросфероцитарная Минковского-Шоффара, акантоцитоз (абеталипопротеинемия).

Анемии этой группы характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, за исключением акантоцитоза. Клиническую характеристику отдельных форм см. в соответствующих разделах.

Анемии гемолитические вследствие дефицита активности глутатиона. Группа несфероцитарных гемолитических анемий разной степени выраженности. Они могут быть обусловлены различными нарушениями в системе глутатиона. Синтез глутатиона осуществляется синтетазами из глутамата, цистеина и глицина. Активный водород сульфгидрильной группы глутатиона используется ферментом глутатионпероксидазой для нейтрализации

перекисей. Восстановление окисленной формы глутатиона происходит при помощи фермента редуктазы глутатиона. Восстановленный глутатион предохраняет важные компоненты клетки, а также гемоглобин от денатурации окислителями, перекисями, ионами тяжелых металлов. Нарушения в системе глутатиона могут быть обусловлены дефицитом любого из вышеназванных ферментов. Клинико-генетические аспекты см. под соответствующими заголовками.

Анемии гемолитические вследствие дефицита ферментов эритроцитов. Наследственный дефицит по крайней мере 18 из 20 известных в настоящее время ферментов эритроцитов может сопровождаться гемолизом в период новорожденности, а также эритробластозом, анемией, гипербилирубинемией. В ряде случаев дети погибают вследствие водянки мозга или поражения подкорковых ганглиев.

Дефекты ферментов эритроцитов могут быть разделены на 2 группы: I - дефекты гликолиза и нарушения метаболизма АТФ. II - дефекты пентозо-фосфатного пути и нарушения метаболизма глутатиона.

Среди дефектов I группы наиболее часто встречающимся является дефицит пируваткиназы. К более редким дефектам этой группы относятся дефицит глюкозофосфат изомеразы; дефицит триозофосфат изомеразы, для которой помимо гемолитической анемии характерны прогрессирующие нервно-мышечные нарушения; дефициты гексокиназы и фосфофруктокиназы. В последнем случае, в отличие от остальных перечисленных дефектов, наследуемых по аутосомнорецессивному типу, предполагается наследование, сцепленное с X-хромосомой, так же как при дефиците фосфоглицераткиназы. Описаны единичные случаи дефицита 2,3-дифосфоглицеромутазы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, 2,3-дифосфоглицерат фосфатазы, рибозофосфат пирофосфокиназы, аденилат киназы и АТФ-азы.

Для дефектов II группы характерно то, что гемолиз не наступает спонтанно, а индуцируется различными физико-химическими факторами; концентрация редуцированного глутатиона в эритроцитах нормальна или понижена; снижена стабильность глутатиона в присутствии окислителей, а при инкубации с ацетилфенилгидразином усилено формирование телец Гейнца. Из нарушений II группы наиболее распространенным является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Среди более редко встречающихся дефектов II группы описаны дефицит 6-фосфоглюкон дегидрогеназы, глутатионсинтазы, глутатионпероксидазы, редуктазы глутатиона.

Дифференциальный диагноз с гемолизом вследствие других причин проводится методом исключения несовместимости матери и ребенка по системам крови, инфекции, синдрома дыхательных расстройств, выраженной аноксии, смешения крови матери и плода, скрытого кровотечения, наследственных морфологических аномалий эритроцитов.

На гемолиз вследствие дефицита ферментов указывают такие неспецифические данные, как наличие мишеневидных клеток, анизо- и пойкилоцитоз; макроцитоз; полихроматофилия, сфероцитоз (дефицит гликолитических ферментов); при дефиците Г-6-ФДГ отмечается пикноцитоз и микросфероцитоз и т. д. Часто наиболее точным указанием на дефицит ферментов является желтуха, продолжающаяся и после периода новорожденности. В качестве скринирующих тестов большую помощь в диагностике оказывают тельца Гейнца, указывающие на дефект гексозомонофосфатного шунта, и повышение аутогемолиза, обусловленное нарушением любого гликолиза (коррекция с помощью глюкозы или АТФ уточнит, в каком именно гликолизе имеется дефект). Разработаны также простые качественные пробы на дефицит таких ферментов, как Г-6-ФДГ, глутатионредуктаза, глутатион пероксидаза, тиозофосфат изомераза, пируваткиназа. Все эти скринирующие тесты помогают в выборе направления количественного анализа активности определенных ферментов у больного и его родственников.

Лечение острых гемолитических состояний состоит в обменном переливании крови или введении эритроцитарной массы, выбор между которыми основывается на выраженности анемии и гипербилирубинемии. При дефиците активности гексокиназы, АТФ-азы, пируваткиназы, фосфоглицераткиназы и других ферментов эритроцитов положительный терапевтический эффект может оказать спленэктомия.

Анемии гемолитические, обусловленные нарушением структуры или скорости синтеза гемоглобина (гемоглобинозы, гемоглобинопатии). Группа заболеваний, в основе которых лежит наличие в эритроцитах различных вариантов аномальных гемоглобинов вследствие мутаций структурных генов, контролирующих синтез α -, γ - или β - цепей глобина, либо снижение скорости синтеза нормальных цепей глобина (талассемии).

В настоящее время расшифрована структура более 600 вариантов аномальных гемоглобинов, в большинстве случаев связанных с замещением одного основания в молекуле ДНК.(9,21,22) Следствием таких мутаций является замена лишь одной аминокислоты в цепи глобина другой аминокислотой. Гораздо реже встречаются мутации, выражающиеся утратой части хромосомы, следствием чего является отсутствие в цепи глобина одного или нескольких аминокислотных

остатков (делеции). При α -талассемии вследствие снижения синтеза α -цепей глобина может наблюдаться образование тетрамерных гемоглобинов, состоящих только из избыточных β -цепей (Hb H) или цепей (Hb Barts).

Различные аномальные варианты отличаются по стабильности, сродству к кислороду, растворимости, электрофоретической и хроматографической подвижности и другим физико-химическим свойствам. Для идентификации аномальных гемоглобинов применяется метод пептидных карт, позволяющий установить место и характер аминокислотного замещения.

Выделяют три формы клинических проявлений при гемоглобинопатиях: тяжелые, характеризующиеся выраженным гемолизом; легкие, с отсутствием или слабо выраженными клиническими проявлениями, промежуточные формы. Тяжелые формы гемолитической анемии наблюдаются либо у гомозигот, когда нормальный гемоглобин А отсутствует или количество его резко снижено, либо у гетерозиготных носителей некоторых вариантов нестабильных гемоглобинов. Клинические проявления у гетерозиготных носителей большинства аномальных гемоглобинов отсутствуют или слабо выражены, однако при специальном исследовании обнаруживают аномальную фракцию, составляющую около 50% от всего гемоглобина при замещении в β -цепи и до 25% при замещении в α -цепи глобина. Промежуточные формы наблюдаются у гетерозиготных носителей некоторых вариантов нестабильных гемоглобинов или обусловлены гетерозиготным состоянием двух неаллельных генов.

Аномальные гемоглобины по своему распространению могут быть разделены на две группы: I-широко распространенные аномальные гемоглобины со значительной частотой в определенных географических зонах (Hb S, Hb C, Hb H, Hb D); II-редкие варианты аномальных гемоглобинов (все остальные виды, встречающиеся в отдельных семьях в различных частях земного шара. Наиболее распространенными формами гемоглобинопатии являются талассемии и серповидноклеточная анемия. Особенно распространены гемоглобинопатии в странах Средиземного моря, в Африке, на Среднем Востоке, в странах Юго-Восточной Азии. В бывшей территории Союза имеются сообщения о значительном числе случаев гемоглобинопатии в Азербайджане, Таджикистане, Узбекистане и Грузии. (1,7,10 и др).

Структура α -цепи глобина находится под контролем двух пар генов; β -, γ - и δ -цепи контролируются каждая парой соответствующих генов. Все 5 локусов характеризуются кодоминантностью.

Абеталипопротеинемия (Бассена-Корнцвейга синдром). Гематологические нарушения: гипопротромбинемия, анемия, акантоцитоз.

Альбинизм глазо-кожный тирозиназанаегативный с геморрагическим диатезом и пигментацией ретикулоэндотелиальных клеток (германского-пудлака синдром). Характеризуется полным отсутствием пигмента в коже и глазах. Окраска радужки варьирует от светло-серой до желто-зеленой. Пигмент на глазном дне отсутствует. Другие глазные симптомы включают нистагм, страбизм, миопию, гиперметропию, астигматизм. Реакция волосяных луковиц тирозиназанаегативная. Геморрагический синдром характеризуется удлинением времени кровотечения, повторными кровотечениями, кровоизлияниями, которые часто являются непосредственной причиной смерти больных. Геморрагический синдром обусловлен дефектом одного из факторов пластинок. Ретикулоэндотелиальные клетки кровеносных сосудов, печени, лимфоузлов и костного мозга содержат большое количество коричневого или зелено-серого цероидоподобного пигмента. Наибольшее его количество определяется в проксимальных отделах тубулярного эпителия печени и толстой кишки. Его происхождение связано с фосфатидами эритроцитов.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Синдром описан HermanskyPudlak в 1959

Анемии сидероахрестические. Группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение одного из этапов синтеза гема, вследствие чего железо плохо используется для эритропоэза, хотя содержание его в организме резко повышено. Первые клинические симптомы могут появиться в детстве, но чаще заболевание развивается в молодом возрасте. Общие симптомы -бледность, слабость, утомляемость, летаргия, умеренная гепатоспленомегалия. Гематологическая характеристика включает микроцитоз, гипохромную анемию, отличаемой которой является присутствие некоторого количества нормохромных эритроцитов нормального размера (диморфизм), небольшой ретикулоцитоз. В костном мозге определяется умеренная нормобластическая гиперплазия и кольцевой сидеробластоз: ядерные эритроциты, содержащие большое количество железа, не связанного с гемоглобином, располагающегося в виде кольца вокруг ядра. Уровень железа также повышен в сыворотке крови. Уровни гемоглобинов F и A1 нормальны. Продолжительность жизни эритроцитов несколько снижена.

Биохимически при анемиях этой группы чаще отмечается снижение содержания протопорфирина в эритроцитах, тогда как

содержание копропорфирина повышено, что свидетельствует о поражении ферментной системы, участвующей в образовании протопорфирина из копропорфирина. Нарушение синтеза гема может быть и на первом этапе -нарушается образование дельта-аминолевулиновой кислоты из альфа-амино-бета-кетoadипиновой. Эта форма заболевания известна под названием анемия сидеробластическая Хейльмейера (Heilmeyer и др., 1958). К этой же группе относится так называемая анемия гипохромная Кули (Cooley, 1945), хотя характер первичного дефекта при ней не был установлен.

Лечение: транзиторный терапевтический эффект наблюдается при некоторых формах от применения пиридоксальфосфата и (или) витамина В₆.

Все известные формы анемии этой группы наследуются рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. У гетерозиготных женщин может быть легкая гипохромия при отсутствии анемии.

Анемия апластическая фанкони (панмиелопатия конституциональная инфантильная; миелоз апластический детский). Характеризуется угнетением эритропоэза, гранулопоэза, что клинически проявляется анемией, лейкоцитопенией и тромбопенией. Анемия развивается постепенно. Кровоточивость обильно проявляется экхимозом, петехиями, эпистаксисом и кишечными кровотечениями. Кровоизлияния в другие органы менее характерны. У 63% детей отмечается язвенный стоматит, по видимому, вследствие нейтропении, которая обуславливает повышенную восприимчивость к инфекции, особенно к стафилококкам и грамотрицательным бактериям. Системное увеличение лимфоузлов, а также стабильная гепато- спленомегалия не характерны.

Дети низкого роста, отмечают недоразвитие половых органов, микроцефалия, микрофтальмия, косоглазие, коричневая пигментация кожи (меланодермия), почечная и сердечная недостаточность. Первые симптомы анемизации выявляются чаще в возрасте от 6 мес до 4 лет, хотя имеются описания заболевания и у новорожденных. Нередко наследственная апластическая анемия сочетается с аномалиями развития скелета (дефект развития лучевых костей и больших пальцев рук).

Анемия, нейтропения и тромбоцитопения могут быть выражены в различной степени, но обычно присутствуют одновременно. Уровень Hb снижается часто до 30-50 г/л. Анемия обычно нормоцитарная и нормохромная. Характерны относительная и, особенно, абсолютная ретикулоцитопения, но без нормобластов. Нейтропения (иногда до 0/мм³) не сопровождается появлением молодых клеток миелоидного ряда. Количество пластинок, обычно нормальных, снижено до 40тыс/мм³. Отмечается повышение уровня фетального Hb, насыщение сыворотки железом и трансферрином, снижение продолжительности

жизни эритроцитов. Поскольку общая гипоплазия костного мозга сопровождается очаговым его разрастанием, оценку гемопоэза следует проводить на основе повторных пункций в разных местах и биопсии. Для костного мозга при апластической анемии характерны мегакариоцитопения, наличие скоплений фибробластов, повышение числа тканевых базофилов, лимфоцитов и плазматических клеток при отсутствии нарушения структуры клеток, признаков малигнизации и метастазирования.

Апластическая анемия отличается стабильным течением с обострениями на фоне инфекций, медленной, но прогрессирующей реакцией на терапевтические воздействия. При естественном течении возможны три исхода: смерть в течение года, реже в течение 5 лет (непосредственной причиной смерти чаще является геморрагия или инфекция); спонтанное выздоровление после медленного улучшения; трансформация в пароксизмальную ночную гемоглобулинурию или лейкемию. Прогностически неблагоприятным являются острое начало, выраженная нейтропения (менее $250/\text{мм}^3$) и ретикулоцитопения, а также лимфоцитоз в костном мозге. Дефект, по-видимому, касается стволовых клеток, которых либо просто мало, либо, что более вероятно, снижена их репродукция и нарушена дифференцировка.

Лечение: переливание крови или (лучше) эритроцитарной массы в количествах, обеспечивающих увеличение уровня гемоглобина до 7-9 г/100 мл; при носовых и кишечных кровотечениях обычные местные мероприятия: гормональное лечение менструальных кровотечений; трансфузия пластинок. Смазывание носа и влажная атмосфера снижает частоту эпистаксиса. Что касается индукции регенерации гемопоэтической ткани, то наиболее эффективны андрогено-анаболические стероиды, менее эффективна спленэктомия, еще менее -кобальт и фитогемагглютинин и наименее эффективны кортикостероиды, экорал, биорал.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Преимущественно болеют мальчики. Заболевание впервые описано Fankoni в 1937 г.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита аденозинтрифосфатазы. Характеризуется несфероцитарной гемолитической анемией разной степени выраженности, протекающей с гемолитическими кризами, сопровождающимися гепато- и спленомегалией и повышением содержания ионов натрия в эритроцитах. Проявляется в период новорожденности или в раннем возрасте.

В основе патогенеза лежит нарушение гликолиза в эритроцитах вследствие недостатка фермента аденозинтрифосфатазы.

Лечение: при выраженном снижении содержания гемоглобина показано переливание гемокомпонентов.

Заболевание описано Harvald и др. в 1964 г. Тип наследования аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита гексокиназы. Характеризуется несфероцитарной гемолитической анемией, протекающей с чередованием кризов и бессимптомных периодов. Кризы могут провоцироваться приемом лекарств, инфекциями, переохлаждением. Во время криза отмечаются желтушность склер и кожных покровов, увеличение печени и селезенки.

При лабораторном исследовании выявляются анемия ретикулоцитоз, анизоцитоз. В основе заболевания лежит нарушение обмена глюкозы в эритроцитах вследствие дефицита фермента гексокиназы. В комплекс лечения обязательно должно входить применение глюкозы.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Описана эта форма анемии Valentine и др. в 1967 г. В Советском Союзе описан дефицит гексокиназной активности в эритроцитах при одной из форм гликогеноза (Л. О. Бадалян и др., 1970). Возможно, речь идет о сцеплении генов.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита гексофосфоизомеразы. Характеризуется тяжелой хронической гемолитической анемией несфероцитарного типа с высоким ретикулоцитозом, желтухой, спленомегалией.

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит фермента гексофосфоизомеразы в эритроцитах, что приводит к нарушению равновесия между глюкозо-6-фосфатом и фруктозо-6-фосфатом. В результате нарушается гликолитический путь утилизации глюкозы эритроцитами и укорачивается продолжительность их жизни. Активность фермента у гомозигот составляет 10-25% от нормального уровня, у гетерозигот -50%. Нередко дефицит активности гексофосфоизомеразы обнаруживается также в лейкоцитах, мышцах, селезенке и печени.

Лечение: в части случаев положительный эффект достигается спленэктомией.

Заболевание описано Vaughan и др. в 1967 г. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (анемия примахиновая, фавизм). Характеризуется гемолитическими кризами с гемоглобинемией и гемоглобинурией. В эритроцитах выявляются характерные для заболевания тельца Гейнца. Наблюдаются анизоцитоз и пойкилоцитоз. Осмотическая резистентность обычно в норме, иногда может быть сниженной. В период гемолитического криза отмечаются слабость, бледность с желтушным оттенком кожи, температура повышена, возможно увеличение селезенки. Повышено число

ретикулоцитов, а у детей раннего возраста появляются и нормобласты. Гемоглобинурия может вести к олигурии и даже анурии. Гемолиз эритроцитов происходит под влиянием приема ряда лекарственных и химических веществ -примахина, сульфаниламидов, фенацетина, хинина, аспирина, ПАСК, салицилатов, нафталина, витамина К и др. Усиленный гемолиз эритроцитов может быть вызван также приемом в пищу или вдыханием пыльцы конских бобов и некоторых других растительных веществ, а также влиянием интеркуррентных заболеваний, включая вирусные. Острый гемолитический криз развивается на 2-3-й день после воздействия указанных факторов и длится 3-7 дней.

Если прием препарата, вызвавшего гемолитический криз, продолжается, через несколько недель (5-6) криз вновь может повториться.

Клинически различают 3 типа заболевания.

Тип I (наиболее легкая форма) характеризуется малой чувствительностью к гемолизиндуцирующим агентам, снижением активности фермента на 8-15%, высокой резистентностью молодых эритроцитов. Тип II (фавизм) отличается более тяжелым течением, большей чувствительностью к гемолитическим агентам (особенно бобам), меньшей резистентностью молодых клеток, в связи с чем дефект часто выявляется у новорожденных в виде гипербилирубинемии и ядерной желтухи. Имеются данные о том, что этиологии фавизма, помимо дефицита Г-6-ФДГ, играет роль какой-то дополнительный генетически детерминированный фактор. Тип III (наиболее тяжелая форма) врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия, при которой, в отличие от первых двух, с возрастом не наступает компенсации.

Лечение: необходимо исключить повторное применение вещества, вызвавшего гемолиз; при тяжелом гемолитическом кризе с резким падением гемоглобина, показано переливание крови. У новорожденных с нарастающей непрямой гипербилирубинемией во время криза рекомендуется заменное переливание крови.

Прогноз при своевременном диагнозе и предупреждении попадания в организм веществ, вызывающих гемолиз, благоприятный.

В патогенезе заболевания играет решающую роль дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов, при котором в эритроците происходит блокирование первого этапа обмена глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле, в результате чего уменьшается количество восстановленных нуклеотидов (НАДФ-Н₂ и НАД-Н₂), а также восстановленной формы глутатиона. В настоящее время описано более 70 вариантов этого фермента, различающихся по электрофоретической активности, термоустойчивости,

биохимической активности и сродству к субстратам. Ген Г-6-ФДГ локализован в X-хромосоме и характеризуется неполным доминированием. Гетерозиготные девочки страдают меньше. Наибольшее распространение в районе Средиземноморья.

В Советском Союзе наиболее часто дефицит гена Г-6-ФДГ (в отдельных селах до 38% гомозиготных мужчин) обнаружен в Азербайджане, реже в Таджикистане Гаркавцева Р.Ф. (1966), Узбекистане среди популяций узбеков до 1%, бухарских евреев до 3-4%. (Салиев К.К. с соавт 1976).

Анемия гемолитическая вследствие дефицита глутатионпероксидазы. Характеризуется гемолитической анемией, выявляемой нередко в детском возрасте. Возможно развитие гемолитических кризов в ответ на прием медикаментов (сульфаниламиды, высокие дозы салициловой кислоты и др.). В эритроцитах при инкубации с ацетилфенилгидразином отмечается образование большого числа телец Гейнца.

В основе заболевания лежит дефицит фермента глутатионпероксидазы в эритроцитах, в результате чего нарушается разложение перекисей, они накапливаются в эритроцитах, что ведет к повышению гемолиза.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Necheles и др в 1967 г.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита 2-3-дифосфоглицеромутазы. Проявляется либо в детском возрасте в виде умеренной анемии, желтухи, повышенного содержания ретикулоцитов в крови, спленомегалии; либо начинается с рождения, характеризуется более тяжелым течением и может приводить к летальному исходу. Недостаток фермента способствует метаболическому блоку гликолиза, так как нарушается переход 3-фосфоглицерофосфата в 2-фосфоглицерофосфат, в результате чего возникает недостаточное образование АТФ и лактатов с склонностью эритроцитов к более быстрому разрушению с одновременным развитием метгемоглобинемии.

Лечение: общеукрепляющая терапия, диета, богатая витаминами. Спленэктомия мало эффективна. Прогноз благоприятный.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, хотя описаны случаи заболевания родителя и ребенка. Впервые об этой форме анемии сообщили Pranker и Howdler в 1957 г.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита пируваткиназы. Симптомы заболевания определяются частотой и тяжестью гемолитических кризов и выраженностью анемии. В период криза гемолиз сопровождается увеличением печени и селезенки. В основе патогенеза анемии лежит дефицит фермента эритроцитов - пируваткиназы, активность которого может быть снижена более, чем

на 70%. Дефицитные по пируваткиназе эритроциты поглощают меньше глюкозы, чем нормальные эритроциты того же возраста, и, следовательно, содержат меньше АТФ, теряют калий и легко разрушаются в печени и селезенке. Для дефицита пируваткиназы характерны следующие лабораторные показатели: анемия, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, эритроидная гиперплазия костного мозга; в мазках периферической крови определяются умеренный макроцитоз, полихромазия, нормобластоз, нарушение формы эритроцитов (анизоцитоз и пойкилоцитоз); отмечается повышенный аутогемолиз, корригируемый только добавлением АТФ, повышена концентрация в клетках 2,3-дифосфоглицерата, фосфоэнол-пирувата и 3-трифосфоглицерата.

Лечение состоит в коррекции анемии посредством переливания крови и эритроцитарной массы, потребность в которых несколько уменьшается после спленэктомии и проведения лечения аденозинтрифосфорной кислотой.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Tanaka и др. в 1961 г.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита редуктазы глутатиона. Характеризуется гемолитической анемией легкой степени, выявляемой в раннем детском возрасте, сопровождающейся ретикулоцитозом при отсутствии изменений осмотической резистентности; в тяжелых случаях развиваются анемия, желтуха, гепатоспленомегалия. Описаны и другие варианты течения. Гемолитические кризы могут индуцироваться лекарственными препаратами (сульфаниламидами, аминохинолиновыми препаратами, ацетилсалициловой кислотой и др.). В эритроцитах обнаруживают тельца Гейнца, количество которых увеличивается под воздействием ацетилфенилгидразина.

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит фермента редуктазы глутатиона, в отсутствие которого снижается восстановление глутатиона, что способствует повышенному разрушению эритроцитов.

Лечение: в период выраженного гемолиза показано переливание крови. В части случаев эффект достигается при лечении рибофлавином.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Carson и др. в 1961 г.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита синтетазы глутатиона. Клинические проявления переменны. В одних случаях наблюдается хроническая гемолитическая несфероцитарная анемия (средней тяжести или тяжелая), в других - острые гемолитические кризы в ответ на воздействие химических ядов, медикаментов, облучения, употребления в пищу конских бобов.

При инкубации эритроцитов с ацетилфенилгидразином наступает образование большого числа телец Гейнца. Содержание глутатиона в эритроцитах снижено вследствие нарушения в системе его синтеза.

Лечение: в ряде случаев отмечено уменьшение степени гемолиза и выраженности анемии после спленэктомии.

Наследование в части описанных случаев аутосомно-рецессивное, в других - по типу неполного доминирования. Впервые дефект описан Oort и др. в 1961 г.

Анемия гемолитическая вследствие дефицита фосфоглюконатдегидрогеназы. Характеризуется пониженной устойчивостью эритроцитов к гемолизу. Гемолитический криз индуцируется приемом медикаментов (сульфаниламиды, примахип, 5-НОК и др.) или развивается во время инфекционных заболеваний. При отсутствии криза дефект компенсирован.

Тип наследования аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью. Описана эта форма анемии Brewer и др. в 1964 г.

Анемия гемолитическая, обусловленная нестабильными гемоглобинами (анемия идиопатическая с тельцами Гейнца). К нестабильным гемоглобинам относят около 50 вариантов аномальных гемоглобинов, аминокислотные замещения в которых обуславливают неустойчивость их молекулы к воздействию окислителей, нагреванию, а также к другим повреждающим факторам. Клинические проявления у носителей нестабильных гемоглобинов варьируют в широких пределах. Иногда это бессимптомное носительство или минимальные клинические проявления (гемоглобинопатии Belfast, Москва, Tacorna, Nasharon, Okaloosa и др.). Значительно чаще отмечается гемолитическая анемия средней тяжести с признаками внутриклеточного гемолиза - желтушностью кожных покровов, непрямой гипербилирубинемией, увеличением продолжительности жизни эритроцитов, раздражением красного ростка костного мозга. Нередко наблюдается постоянное или периодическое выделение темной мочи, обусловленное выделением диперролов -продуктов аномального катаболизма гема. У больных гемоглобинопатиями Bibba, Savannah, Hammersmith, Sauthampton, Casper обычно бывает тяжелая гемолитическая анемия с выраженной спленомегалией, необычайно высоким ретикулоцитозом (до 30-50%) снижением гемоглобина до 50-70г/л. Для носителей HbZurich и HbTorino характерно развитие гемолитических кризов после приема сульфаниламидов и ряда других лекарственных препаратов, как это наблюдается при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов.

Важными тестами, позволяющими установить наличие нестабильного гемоглобина, является исследование термостабильности гемоглобина (при нагревании гемолізата до 50-

55° нестабильный гемоглобин выпадает в осадок) и определение устойчивости гемоглобина в растворе изопропилового спирта (нестабильный гемоглобин выпадает в осадок через 5-15 мин, тогда как в норме небольшой осадок появляется через 30-40 мин). Электрофоретическое исследование гемоглобина не имеет абсолютного значения, так как лишь половина известных в настоящее время нестабильных гемоглобинов отличается по этому показателю от НБА.

Для идентификации нестабильного гемоглобина используют метод пептидных карт, позволяющий установить место и характер аминокислотного замещения. При исследовании периферической крови нередко выявляются анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов. При воздействии на эритроциты окисляющих агентов, например краски бриллиантовый крезильный синий, нестабильные гемоглобины подвергаются денатурации и выпадают в осадок в виде мелких круглых внутриэритроцитарных включений. У ряда больных, особенно перенесших спленэктомию, при окраске неокисляющими красками (например, кристаллическим фиолетовым) в эритроцитах выявляются включения, называемые тельцами Гейнца.

Специфического лечения нет. У части больных определен, хотя и не полный, эффект дает спленэктомия.

Заболевание описано Cathie в 1952 г. под названием «идиопатическая анемия с тельцами Гейнца». Нестабильность гемоглобина при этом заболевании и его структура впервые определены Hitzig в 1960 г. В Советском Союзе описаны гемоглобины Москва, Волга, Тасома, Sauthampton, Casper. Аномалии строения гемоглобина, приводящие к его нестабильности, наследуются кодминантно, что обычно хорошо прослеживается в родословных. Наряду с семейными случаями встречаются спорадические, обусловленные неомутацией и обычно характеризующиеся тяжелыми клиническими проявлениями.

Анемия гемолитическая, обусловленная присутствием гемоглобина C($\alpha_2\beta_2$ ГЛУ→ЛИЗ). Присутствие гемоглобина C, если он составляет до 40% от общего количества гемоглобина (гетерозиготность по гену гемоглобина C), клинически не проявляется. Однако при исследовании мазков периферической крови обнаруживаются единичные мишеневидные эритроциты. Ген Нв C в гомозиготном состоянии или в комбинации с другими аномалиями гемоглобина может проявляться приступами гемолиза с болями в животе и суставах, желтухой, умеренной анемией, геморрагическим синдромом. Эритроциты периферической крови мишеневидные, иногда, особенно после спленэктомии, могут содержать кристаллические включения.

Замена глутаминовой кислоты на лизин в 6-м положении β -цепи изменяет суммарный заряд молекулы и приводит к резкому замедлению

его электрофоретической подвижности. Электрофоретически при гемоглинопатии С выявляется также полное отсутствие гемоглибина А.

Больные обычно не нуждаются в геотрансфузиях. Спленэктомия проводится редко.

Заболевание распространено, главным образом, среди жителей Западно Африки, где частота гена достигает 20%.

Гемоглибин С описан Итано и Neel в 1950 г.

Анемия гемолитическая, обусловленная присутствием гемоглибина D (A₂V₂ГЛУ→ГЛИ). Присутствие гемоглибина D, если он составляет до 50% от общего количества гемоглибина (гетерозиготность по ген гемоглибина D), клинически не проявляется. В гомозиготном состоянии, либо комбинации с другими аномальными гемоглибинами может проявляться гемолитическими кризами. При электрофорезе гемоглибин D мигрирует со скоростью гемоглибина S, однако в отличие от последнего, он имеет нормальную растворимость и его носительство не сопровождается серповидностью эритроцитов.

Ген гемоглибина D наиболее распространен в северо-западной Индии, где его частота в популяции достигает 3%. Значительно реже встречаются разновидности гемоглибина D и Узбекистане (Салиев К.К 1986).

Описана эта форма гемоглибина Итано в 1951 г.

Анемия гемолитическая, обусловленная гемоглибина E. Присутствие гемоглибина E в гетерозиготном состоянии клинически не проявляется. В гомозиготном состоянии приводит к умеренной анемии с микроцитозом и мишеневидностью эритроцитов. В комбинации с геном β-талассемии дает большую талассемию (анемию Кули).

Ген гемоглибина E распространен в некоторых государствах Южной Азии Бирме, Таиланде, Индонезии, Кампучии, Малайзе. Имеются сообщения о случаях носительства данного гена в Таджикистане (2% в его южных районах). Гемоглибин E описан независимо Chernoff и др. и Itano в 1964 г.

Анемия гемолитическая, обусловленная присутствием фетального гемоглибина. Существуют три формы (помимо талассемии) анемии, обусловленные сохранением синтеза фетального гемоглибина (гемоглибина F).

Первый тип -негритянский. Фетальный гемоглибин составляет 15-30% от общего количества гемоглибина. На долю гемоглибина A₂ в среднем приходится 1,6%. В гетерозиготном состоянии ген клинически не проявляется. В гомозиготном состоянии приводит к микроцитозу, пойкилоцитозу, мишеневидности эритроцитов. В комбинации с генами других аномальных гемоглибинов (гемоглибин S, гемоглибин C) приводит к полному отсутствию гемоглибина A, Hb F.

Второй тип -греческий. Фетальный гемоглибин составляет 10-20%, на долю гемоглибина A₂ приходится в среднем 2,1%. Клинически сходен с негритянским типом.

Третий тип -швейцарский. Фетальный гемоглобин составляет 1-3%. Клинические проявления не описаны.

Эта группа заболеваний обусловлена, повидимому, нарушением генетических регуляторных механизмов. Встречается семейные случаи в Ферганском долине Узбекистана в г Андижан Нб F-F-гемоглобинопатия. (см. фото8)



Фото8. Фото больная Ж-ва Х. промежуточной формой β -талассемией - F –гемоглобинопатия

Анемия гемолитическая серповидноклеточная, обусловленная присутствием гемоглобина S ($\alpha_2\beta_2$ ГЛУ→ВАЛ). Серповидноклеточная анемия -группа патологических состояний, определяемых гемоглобиновыми генотипами SS, SC, SD и ST-талассемия, то есть генотипами, в которых по крайней мере один из генов определяет продукцию серповидноклеточного гемоглобина (Hb S). Исключение составляют лица с генотипом AS, которые практически здоровы. Серповидноклеточная анемия характеризуется хронической гемолитической анемией с периодическими кризами.

Патогенез нарушения при этом заболевании в настоящее время представляется следующим образом. Состояния гипоксии и ацидоза в организме приводят к образованию полукристаллических тактоидов (в

восстановленном состоянии растворимость гемоглобина S в 50 раз меньше, чем гемоглобина A), изменяющих форму эритроцитов из дискоидной в серповидную. Этот процесс сопровождается закупоркой капилляров разрушающимися эритроцитами, что в свою очередь является причиной локальной ишемии, вплоть до инфарктов в различных тканях и аноксии. Возникает порочный круг. Помимо повышенной механической ломкости, серповидные эритроциты в большей степени подвержены разрушению клетками ретикулоэндотелиальной системы, что обуславливает усиление гемолитического процесса. Некоторые данные свидетельствуют о том, что кроме гипоксии и ацидоза переход эритроцитов в серповидную форму может провоцироваться и другими, пока не идентифицированными внеклеточными факторами.

Клиническое течение заболевания характеризуется чередованием состояния относительной компенсации и кризов, провоцируемых факторами, приводящими к переходу эритроцитов в серповидную форму, в том числе инфекциями, лихорадкой, резким изменением относительной влажности окружающей среды, менструациями и др. С увеличением числа кризов наблюдается кумулятивный эффект в виде тех или иных осложнений. В стабильном состоянии степень анемии колеблется, но каждый больной адаптирован к своему уровню гемоглобина. При генотипе SS колебания находятся в пределах от 6,4 г/400 мл при 3,5% ретикулоцитов до 10,6 г/100 мл при 2% ретикулоцитов. При генотипе SC эти цифры составляют соответственно 7,2 г/100 мл при 3% ретикулоцитов и 13,2 г/100 мл при 2% ретикулоцитов. Примерно у половины больных в стабильной стадии отмечается желтушность склер, уровень прямого билирубина колеблется в пределах от 1,8 до 3,0 мг%. У больных с генотипом SS отмечается задержка физического развития и пубертатности. Часто встречаются деформация пальцев по типу «барабанных палочек», обычно сочетающаяся с гепатомегалией, приапизм. У большинства больных старше 2,5 лет развивается компенсаторная кардиомегалия. При генотипе SS систолический функциональный шум отмечается у 90% больных, при генотипе SC - лишь у 13%. Вследствие значительного снижения периода жизни эритроцитов наблюдается компенсаторная гиперплазия костного мозга с истончением костной ткани.

Механизм гепатомегалии при серповидноклеточной анемии не вполне ясен. Размеры печени у одного больного могут флюктуировать, но за исключением периодов кризов, показатели функции печени обычно в нормальных пределах» Начиная с 9-месячного возраста у ряда больных отмечается флюктуирующая спленомегалия, которая достигает максимума к 5-6 годам. Затем селезенка сокращается и становится фиброзной (аутоспленэктомия в результате многочисленных инфарктов). У больных с серповидноклеточной анемией часто отмечаются носовые кровотечения, механизм которых неясен, но, по-видимому, общий I механизмами внутриглазных кровоизлияний и гематурии, также свойственных этим

больным. Периоды криза характеризуются болями в области конечностей, обусловленными целлюлитом мягких тканей, остеитом, инфарктами и дезорганизацией костной ткани со склерозом и разрезанием.

Аналогичные изменения с болевым синдромом могут наблюдаться и в других органах и системах от локального поражения до генерализованного. Болевой синдром может сопровождаться лихорадкой. Лихорадка всегда сопровождает быстро нарастающую желтушность. Уровень билирубина может повышаться до 28 мг%. Показатели функциональных печеночных тестов могут давать картину гемолиза, гепатита или обструкции. Так называемые секвестральные кризы характеризуются быстрым увеличением селезенки и выраженной анемией. Уровень гемоглобина может снижаться до 30-40 г/л, а количество ретикулоцитов возрастать до 4-8%. Относительно редкой формой криза является апластический криз. Для него характерны выраженная слабость, анемия, отсутствие ретикулоцитов и почти полное отсутствие клеток красного ростка в мазках костного мозга. Часто у больных с серповидноклеточной анемией на фоне стабильного состояния отмечаются периоды выраженной лихорадки без какого-либо определенного фокуса инфекции и изменения гематологических показателей.

В стабильном состоянии больной с серповидноклеточной анемией, как правило, не требует никакого лечения. Необходимо, однако, постоянное наблюдение, профилактика инфекций, иммунизация, санация полости рта, кожи и т. п., усиленное питание и постоянное введение фолиевой кислоты. Если криз сопровождается резким снижением уровня гемоглобина, необходимы гемотрансфузии. Если, как это часто бывает, криз сопровождается инфекцией, применяется весь комплекс специфических и неспецифических противоинфекционных мероприятий. Имеются сообщения о возможности медикаментозного влияния на феномен серповидности с помощью препаратов фенотиазинового ряда и производных салициловой кислоты. Так, ацелирование гемоглобина с помощью аспирина приводит к смягчению тяжести анемии. Установлено, что аспирин вызывает блокаду N-концевой аминокислотной группы первого аминокислотного остатка (5-цепи валина, через который осуществляется влияние 2,3-ДФГ, изменяющего сродство гемоглобина к кислороду. Такая модификация молекулы ведет к повышению содержания оксигемоглобина и тормозит развитие серповидности.

Симптоматическое лечение болей анальгетиками, седативная терапия, при дегидратации -внутривенное введение жидкости, в случаях установленного ацидоза -щелочных растворов.

Наиболее частыми осложнениями серповидноклеточной анемии являются хронический остеомиелит, укорочение и деформация костей; асептический некроз и деформация суставов, чаще тазобедренных; односторонняя слепота и хронические язвы на ногах, так же как холелитиаз, холангит, холецистит и приапизм, обычно характерны для взрослых больных.

Остеомиелит и артропатия часто требуют ортопедического лечения. Лечение других осложнений симптоматическое. Генетическое консультирование при серповидноклеточной анемии должно основываться на точном определении генотипов отдельных членов семьи с учетом того, что ген Hb A доминирует над геном Hb S, тогда как все другие варианты; (Hb C, Hb D, β -талассемия) являются рецессивными по отношению к гену Hb S. Первое описание клиники серповидноклеточной анемии было сделано Herrick 1910 г. В 1949 г. Pauling и др. сообщили о наличии у больных серповидноклеточной анемией необычного гемоглобина, отличавшегося при электрофорезе от гемоглобина здоровых лиц. В 1956 г. Ingram, используя метод пептидных карт установил, что гемоглобин больных серповидноклеточной анемией (Hb S) отличается от Hb A только одной аминокислотой в O-цепи: 6-я аминокислота от N-конца в Hb S представлена валином, а в Hb A - глутаминовой кислотой.

Общее число носителей гена Hb S в мире превышает 50 млн человек. Особенно широко распространено носительство Hb S в Африке, где частота его в некоторых районах тропического пояса достигает 40%. Ген Hb S часто встречается также в отдельных районах Греции, Турции, Индии. В Советском Союзе после первого сообщения о случае носительства Hb S в Закавказье появились данные о значительном числе больных, в основном азербайджанцев, страдающих серповидноклеточной аномией.

Анемия гемолитическая с овалоцитозом (эллиптоцитозом). Относится к группе гемолитических анемий, обусловленных дефектом мембран эритроцитов. При этой форме заболевания эритроциты имеют овальную форму. У людей, имеющих в крови до 80-90% таких эритроцитов, какой-либо специфической патологии не выявляется, в связи с чем эллиптоцитоз считается аномалией, безвредной для организма. Однако в литературе имеются сообщения о том, что у 12% людей с овалоцитозом в период новорожденности или в первые 1-2 мес жизни может выявляться гемолитическая анемия в легкой форме, лечение которой проводится гемотрансфузиями. Терапевтический эффект может быть получен также в результате спленэктомии. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Анемия гемолитическая микросфероцитарная (минковско-шоффара болезнь). Наследственный сфероцитоз (НС)-наиболее распространенное из наследственно детерминированных нарушений мембран красных клеток крови, приводящих к гемолизу. Клиника наследственного сфероцитоза включает такие симптомы, как гемолиз, анемия, гипербилирубинемия непрямого типа, спленомегалия, умеренная гепатомегалия, выраженность которых может у разных больных в значительной степени варьировать, так же как и возраст, в котором заболевание проявляется. Течение заболевания ремитирующее в виде чередования гемолитических кризов различной длительности (в среднем

10-14 дней) и тяжести с бессимптомными периодами. Часто наблюдаются глазные симптомы - микрофтальм, аметропия, врожденная катаракта. При отсутствии выраженной анемии рост и развитие больных не нарушены. Не характерны для детского возраста также образование желчных камней и хронические язвы на ногах. При рано проявляющихся тяжелых формах заболевания может интенсифицироваться экстремедуллярный гемопоэз и вследствие экспансии костного мозга развиваются изменения в костных тканях. Диагноз наследственного сфероцитоза, помимо вышеупомянутых симптомов, основывается на следующих лабораторных показателях: ретикулоцитоз (5-20%), снижение осмотической стойкости свежих инкубированных эритроцитов, нарушение аутогемолиза, корригируемое добавлением глюкозы, и снижение продолжительности жизни эритроцитов, определяемое с помощью Cr^{51} . В некоторых атипичных случаях диагноз наследственного сфероцитоза подтверждается методом исключения ферментативных дефектов гемоглобинопатии и тщательным исследованием родственников больного.

В основе патогенеза этой формы анемии лежит дефект одного из белков К-мембраны эритроцитов, приводящий к повышенной проницаемости их для ионов натрия. Избыток натрия приводит к накоплению в эритроцитах воды, что приводит им сферическую форму. Форма эритроцитов и особенности структуры белка нарушают способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока при периоде межсинусных пространств селезенки в синусы, что приводит к их секвестрации. Повышение концентрации ионов натрия усиливает гликолиз. Повышенная концентрация ионов натрия необходима для поддержания эритроцитов. Поэтому условия, при которых нарушается метаболизм или ионов натрия, являются провоцирующими. Наиболее эффективным методом лечения при наследственном сфероцитозе важным является спленэктомия, которую для уменьшения опасности пневмококковой инфекции лучше производить, в возрасте старше 4-5 лет. С другой стороны, спленэктомии целесообразно делать до 10-12-летнего возраста, так как с наступлением пубертатности возрастает риск холелитиаза. Трансфузии эритроцитарной массы показаны детям 1 -10 лет (в период физиологического снижения эритропоэза), а также в периоды гипопластических и апластических кризов

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Описано О. Минковским в 1900 г., Cheufard (Шауфар) в 1907 г.

Анемия гипопластическая врожденная дайемонда-блекфена (анемия хроническая идиопатическая арегенераторная, эритроцитарная аплазия первичная, эритробластопения эссенциальная, эритрофтиз, эритробластопения хроническая). Чаще проявляется у детей на первом году жизни. При этой форме анемии страдает эритропоэтическая функция; гранулоцитопоэз и тромбоцитопоэз нарушаются. Анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер с ретикулоцитопенией. В пунктате костного мозга отмечается картина

эритробластофтиза У некоторых детей имеются внешние особенности, светлые волосы, курносы нос, гипертелоризм, утолщение верхней губы. Заболевание развивается постепенно, вначале появляется слабость, которая в дальнейшем нарастает. Ребенок становится раздражительным, ухудшается аппетит. Анемия протекает без геморрагических проявлений. Печень и селезенка в начале заболевания в норме, но в дальнейшем в связи с гемосидерозом, обусловленным частыми трансфузиями могут увеличиваться.

Лечение: периодически (каждые 3-8 нед) проводят переливание крови или эритроцитарной массы. В некоторых случаях оказывают эффект стероидные гормоны, пересадка костного мозга. Прогноз при своевременном начале лечения улучшается.

Заболевание связано с избирательной гипоплазией красного ростка костного мозга.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Diamond и др. в 1961 г.

Анемия гипохромная вследствие дефицита трансферрина. Развивается в детском возрасте, но может быть и врожденной. Анемия характеризуется выраженной гипохромией и микроцитозом. Содержание гемосидерина в костном мозге значительно снижено. Также снижены уровень железа и железосвязывающая способность сыворотки крови. Описан сидероз печени и селезенки. В основе патогенеза заболевания лежит отсутствие трансферрина в сыворотке крови, что устанавливается с помощью электрофореза. Недостаток трансферрина приводит к нарушению транспорта железа. Прогноз неблагоприятный. Специфического лечения нет. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Описана анемия Hitzig и др. в 1960 г.

Анемия пернициозная (злокачественное малокровие Аддисона-Бирмера болезнь). Развивается обычно у взрослых, реже у детей. Первые симптомы слабость, утомляемость, бледность кожи и слизистых оболочек, легкая иктеричность кожи, склер; глоссит, умеренная гепато- и сплено-мегалия, парестезии. У 30% больных наблюдаются и другие неврологические нарушения, нарушение вибрационной и проприоцептивной чувствительности, атаксия, симптомы неврита периферических нервов. Могут также быть психические расстройства. Анемия характеризуется макроцитозом, пойкилоцитозом эритроцитов, умеренной лейкопенией. В периферической крови могут присутствовать незрелые миелоидные элементы. Ядра гранулоцитов гиперсегментированы. Количество пластинок обычно умеренно снижено. В костном мозге общий цитоз с преимущественной эритроидной гиперплазией, повышено количество незрелых ядросодержащих эритроцитов типа мегалобластов. В сыворотке крови слегка повышен уровень билирубина и снижены уровень витамина В₁₂ и кислотность желудочного сока. Последняя не повышается при стимуляции гистамином

В основе патогенеза лежит нарушение абсорбции витамина В₁₂ в кишечнике вследствие отсутствия секреции врожденного фактора, так называемая внутренний фактор касля обеспечивающего в норме транспорт витамина В₁₂, что диагностически может быть подтверждено тестом Шиллинга. Возможно, что отсутствие врожденного фактора обусловлено аутоиммунной инактивацией.

Дифференцировать следует с анемией вследствие дефицита фолиевой кислоты, а также вследствие дефицита витамина В₁₂ другого генеза.

Лечение состоит в периодическом парентеральном введении витамина В₁₂ переливаниях крови, эритроцитарной массы.

Семейная концентрация заболевания наблюдается в 8-30% случаев пернициозной анемии. Точные генетические отношения не установлены. Предположительно патологический ген локализован в аутосоме и характеризуется неполным доминированием. Среди родственников больного часто выявляется снижение абсорбции витамина В₁₂ при отсутствии клинических признаков анемии.

Васкулит геморрагический (васкулярная пурпура, болезнь шенлейна-геноха). Гематологические нарушения: гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, эозинофилия.

Последние годы еще называется тромбогемморагический васкулит характеризуется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки на почве повышенной проницаемости сосудистой стенки, безкаких бы то ни было нарушений со стороны крови.

Клинически различают четыре формы: простую, ревматоидную, абдоминальную и молниеносную, которые взаимно переходят одна в другую. Заболевание начинается остро. Высыпания на коже, первоначально трансудативно-экссудативного типа, через несколько часов становятся геморрагическими, нередко сопровождаются зудом. Сыпь располагается симметрично. При ревматоидной форме происходят кровоизлияния в суставы, преимущественно коленные, с небольшим выпотеванием серозного экссудата, что обуславливает припухлость и болезненность суставов. Симптомкомплекс абдоминальной пурпуры (вздутый, напряженный и болезненный живот, страдальческий вид больного, частый и малый пульс) связан с трансудативно-гемморрагическими высыпаниями на слизистой оболочке желудка и кишечника. Поражение почек наступает обычно на 2-3-й неделе от начала заболевания. При молниеносной пурпуре наблюдаются все проявления, характерные для описанных выше форм, но в более тяжелой степени. Геморрагический синдром отсутствует. Симптомы щипка и жгута не выражены. В тяжелых случаях могут быть анемия гипохромного типа и нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Часто отмечается эозинофилия.

Большинство авторов рассматривают геморрагический васкулит как неспецифический синдром, возникающий в результате гиперергической

сосудистой реакции организма на различные инфекционно-токсические факторы. Многочисленные современные данные позволяют отнести заболевание к иммуноаллергическим, связанным с системным поражением соединительной ткани приобретенного характера. Прогноз зависит от формы болезни. При тяжелых формах наблюдается высокая летальность в первые дни заболевания. Лечение направлено на десенсибилизацию организма и понижение проницаемости сосудов. Показано назначение антигистаминных препаратов. Эффект от кортикостероидной терапии непостоянен. Поскольку в патогенезе заболевания имеет место микротромбообразование патогенетическим лечением является гепаринотерапия и его заменители, типа клексан, очень хороший препарат, поскольку продолжительность действия 24 часа.

Заболевание чаще всего приобретенное. Однако известны случаи нескольких заболеваний в одной семье. Семейное распространение заболевания встречается только при простой пурпуре, которая отличается легким течением, возникает спонтанно, но иногда носит рецидивирующий характер. Болеют мужчины и женщины. Тип наследования не установлен. Schonlein в 1837 г. описал простую и ревматоидную формы заболевания, Henoch и Scheby-Buch в 1868 г.-абдоминальную пурпуру. Henoch в 1887 г.- молниеносную.

Вишляса болезнь. Гематологические нарушения: анемия, увеличение лимфатических желез. Характеризуется артралгиями, болями в животе, потерей массы, диареей вследствие нарушения всасывающей функции кишечника, увеличением лимфоузлов, гиперпигментацией кожи.

При клиническом исследовании обнаруживаются стеаторея, гипоальбуминемия, умеренная анемия. В биопсированном материале толстого кишечника и лимфоузлов выявляют мукополисахаридоподобные субстанции. В тонком кишечнике значительное уменьшение ворсинчатости.

Заболевание представляет собой системное поражение лимфоузлов и слизистой желудочно-кишечного тракта. Патогенез его не изучен.

Тип наследования предположительно аутосомно-рецессивный. Семейные случаи заболевания описаны Ruite в 1955 г.

Гемолитическая болезнь новорожденных (эритроblastоз плода). Гемолитическое заболевание вследствие изоиммунизации плода и новорожденного при несовместимости его с матерью по группе крови, наиболее часто и в тяжелой форме -при несовместимости по резус-фактору и системе АВО. Характеризуется снижением продолжительности жизни эритроцитов вследствие скопления на их мембране повышенного количества антител, приводящего к иммуногемолизу. При этом деструкция эритроцитов может происходить либо внутри сосудов, либо в ретикулоэндотелиальной системе.

Тяжесть заболевания зависит не только от степени сенсибилизации организма женщины резус-фактором, но и от степени зрелости организма новорожденного. Большое значение имеет также нарушение билирубинового обмена, особенно за счет интенсивного накопления фракции непрямо реагирующего или свободного билирубина, обладающих токсическими свойствами.

Клинически проявляется в трех формах: универсального отека, тяжелой желтухи и врожденной анемии, симптомы которых могут быть выражены в различной степени и сочетаться друг с другом.

Общими симптомами для всех форм гемолитической болезни новорожденных являются анемия гиперрегенераторного характера с наличием в крови молодых форм эритроцитов - нормобластов, эритробластов, ретикулоцитов, а также увеличение печени и селезенки. Отечная форма болезни характеризуется врожденным отеком подкожной клетчатки, накоплением жидкости в плевральной и брюшной полостях. Анемия резко выражена, гемоглобин снижен до 30-50 г/л, эритроциты - до 1-1,5 млн. в 1 мм³. Плацента резко увеличена, отечна, уровень общего белка крови снижен до 1,1-3 г/л. Отмечается выраженный декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 6,9-7,0). Отечная форма болезни в большинстве случаев заканчивается летально в первые дни жизни ребенка.

Если у женщины с резус-отрицательным фактором уже были мертворождения или дети с эритробластозом, а отец положительно гомозиготен по резус-фактору, то все последующее потомство будет поражено по крайней мере в наименьшей степени. В этих случаях вне зависимости от титра антител у матери определение билирубина в амниотической жидкости следует начинать за 10 нед до срока, на котором прервалась предыдущая беременность.

Постнатальное лечение эритробластоза плода включает лечение гемолитического заболевания (анемии-гиперволеми), гипербилирубинемии и связанных с ними осложнений. Обменное переливание крови преследует следующие цели: а) восстановление нормального объема крови; б) коррекцию анемии; в) удаление сенсибилизированных эритроцитов и антител к ним; г) удаление билирубина; д) введение свежего альбумина; е) замену фетального Нв на НвА; ж) восстановление факторов свертывания; з) лечение рассеянной внутрисосудистой коагуляции; и) подавление эритропоэза. Время проведения обменного переливания зависит от степени анемии и уровня и скорости нарастания гипербилирубинемии. Введение альбумина дает быструю, но кратковременную защиту против нейротоксического действия свободного непрямого билирубина, поэтому при высоком риске ядерной желтухи и отсутствии гиперволемии показано его введение до или во время обменного переливания. Наиболее часто осложнения при обменном переливании связаны с неправильной катетеризацией и выбором донора.

Следует также предупреждать переохлаждение, гипокальциемию, гипогликемию и инъекции. Применение фототерапии снижает гипербилирубинемия и тем самым потребность в обменных переливаниях. В настоящее время многообещающие результаты в отношении профилактики эритробластоза плода, вызванного резус-конфликтом, получены при применении человеческого анти-Д-глобулина.

Геморрагический синдром казабаха-мерритта. Своеобразная форма кровоточивости, протекающая на фоне выраженной тромбоцитопении и гипо-и афибриногенемии, у лиц с выраженными гигантскими гемангиомами.

Клиническая картина складывается из симптомов, свойственных ангиоматозу как таковому, и геморрагического синдрома. Ангиомы располагаются чаще на конечностях и туловище, реже на лице. Встречаются случаи множественного ангиоматоза, при этом ангиомы располагаются на лице, волосистой части головы, языке и слизистых оболочках, а также во внутренних органах (печени), в костях скелета и в головном мозге. Геморрагический синдром, помимо кровотечения в самой ангиоме, выражается в появлении петехий и больших экстрavasатов как в окружности гемангиомы, так и по всему телу. Болезнь нередко осложняется тяжелыми кровотечениями из слизистых оболочек. Наиболее характерны желудочно-кишечные кровотечения. Изменения крови в период кровотечений характеризуются более или менее выраженной постгеморрагической анемией. Как постоянный симптом отмечается резко выраженная тромбоцитопения, сочетающаяся с нарушенной ретракцией кровяного сгустка (вплоть до его полной аретрактильности) и резко увеличенным временем кровотечения. Изучение свертывающей системы крови обнаруживает выраженную фибриногенопению, достигающую нередко степени афибриногенемии. В единичных случаях отмечена также повышенная фибринолитическая активность крови при сниженной активности всех пластинчатых и плазменных факторов свертывающей системы крови, участвующих в тромбопластино- и тромбинообразовании (включая факторы II -протромбин, V, VII, VIII и IX), а также сниженная толерантность к гепарину. Костномозговой пунктат характеризуется выраженной мегакариоцитарной гиперплазией с преобладанием незрелых форм. У некоторых больных отмечается мегакариоцитарная метаплазия в ткани ангиом. Гистологическое исследование ангиом обнаруживает их капиллярную или капиллярно-кавернозную структуру.

Заболевание относится к консумативным тромбоцитопениям, возникающим вследствие повышенного расходования (консумации) тромбоцитов в периферической крови. При этом происходит расходование тромбоцитов на образование множественных микротромбов внутри капилляров гемангиомы. То есть тромбоцитопения и гипо(а)фибриногенемия развиваются вторично, вследствие происходящего в гемангиоме свертывания крови, в процессе которого усиленно потреб-

ляются все свертывающие факторы крови и поступающие в циркуляцию кровяные пластинки. Возникновению тромбоцитопении способствует и функциональное «истощение» пластинообразовательной функции костномозговых мегакариоцитов, наступающее в результате постоянного повышенного тромбоцитолита в гемангиоме.

Прогноз серьезен. Смертельный исход может наступить при кровоизлиянии в жизненно важный орган.

Радикальным терапевтическим средством является оперативное удаление гемангиомы. Операция производится под защитой переливания крови (плазмы) и тромбоцитарной массы. Наилучшие результаты получены при лечении одиночных ангиом, худшие-при терапии множественного ангиоматоза. Положительные результаты в смысле сокращения гемангиомы и уменьшения кровоточивости достигаются применением местной рентгенотерапии, которую следует проводить достаточно массивными дозами при значительной жесткости лучей с минимальными интервалами. Консервативная терапия в сочетании с гормональными препаратами (преднизолоном и др.), проводимая до достижения клинической и гематологической ремиссии, рассматривается в настоящее время как подготовка к радикальному оперативному вмешательству.

Заболевание у детей впервые описано Kasabach и Merrit в 1940 г. Болезнь встречается в любом возрасте у лиц обоего пола с одинаковой частотой. Тип наследования не установлен.

Геморрагический телеангиэктатический синдром (Рендю-Ослера болезнь, геморрагический ангиоматоз). Гематологические нарушения: анемия микроцитарногипохромная, железodefицитная; постгеморрагический эритро-, ретикуло- и тромбоцитоз (в период кровотечения может быть тромбоцитопения); в костном мозге эритробластоз, усиленный тромбоцитопоз. Наиболее характерным и порой единственным признаком заболевания являются частые и профузные носовые кровотечения, проявляющиеся уже в детском возрасте. Реже наблюдают кровотечения желудочные, кишечные, легочные, почечные. У взрослых больных обнаруживаются видимые пурпурного цвета ангиоматозные высыпания величиной от булавочной головки до чечевицы, чаще всего на слизистых оболочках носа, полости рта и глотки, губах, языке, на коже лица, а также груди, живота, конечностей. Характерны расширение и извитость сосудов конъюнктивы, век, склер и тканей радужки. По ходу артерий и вен сетчатки обнаруживают единичные узелковые ангиомы. Телеангиэктазин в большом количестве обнаруживаются также на диске зрительного нерва. Нередким симптомом является увеличение печени. Известны случаи врожденного поражения печени множественными ангиомами, осложняющегося кровотечением в брюшную полость со смертельным исходом или развитием «ослеровского» цирроза печени с картиной портальной гипертензии.

Болезнь нередко сочетается с другими сосудистыми поражениями: варикозными расширениями вен, геморроем, полипозом желудка. Особое внимание привлекают описания случаев сочетания болезни Рендю-Ослера с артерио-венозными соустьями в легких. Клиническая картина заболевания в этих случаях своеобразна: она складывается из сочетания симптомов кровотечений (анемии) и гипоксемии (цианоза) в связи со смешением артериальной и венозной крови на уровне легких. В случаях преобладания явлений гипоксемии у больных возникает симптоматический гипоксемический эритроцитоз, «компенсирующий» анемию от кровопотери.

Геморрагический синдром отсутствует: свертываемость, время кровотечения, количество кровяных пластинок и ретракция кровяного сгустка обычно нормальны, провокационные пробы -жгута, щипка и другие -отрицательны. Повторные кровотечения приводят к резкой анемизации больных. Анемия носит микроцитарно-гипохромный, железодефицитный, регенераторный характер. Непосредственно после кровотечения наблюдаются постгеморрагический ретикулоцитоз и гипертромбоцитоз. В костномозговом пунктате отмечаются выраженная реакция со стороны эритробластических элементов и усиленный тромбоцитопоз. Иногда в период кровотечений наблюдаются гипотромбоцитоз и снижение уровня серотонина плазмы.

По гистологической структуре изменения сосудов при болезни Рендю-Ослера резко отличаются от обычных гемангиом. Имеются неправильные синусообразные расширения сосудов, стенки которых состоят почти из одного эндотелия и окружены рыхлой соединительной тканью. При биопсии кожи обнаруживаются характерные дегенеративные изменения мезенхимы: разрыхление соединительнотканых элементов, периваскулярные скопления лейкоцитов и гистиоцитов, слабое развитие сосочков и придатков кожи; волосяных луковиц мало, потовые железы выражены слабо.

Анатомическим субстратом болезни является врожденная неполноценность мезенхимы -так называемый наследственный васкулярный мезенхиматоз, который обуславливает возникновение телеангиэктазии с последующими кровотечениями вследствие легкой ранимости сосудистой стенки. Механизм развития телеангиэктазии некоторые авторы ставят в связь с предполагаемым уровнем повышения серотонина -мощного вазокапилляроконстриктора. Длительное повышение артериокапиллярного давления, обусловленное гиперсеротонинемией, может способствовать дилатации концевых венозных капилляров и образованию тонкостенных, легко травмируемых ангиом. Косвенными доводами в пользу «ангиоматогенного» влияния серотонина служат следующие факты: частое развитие телеангиэктазий у больных с тонкокишечными карциноидами, секретирующими большое количество серотонина; частота телеангиэктазии у больных с легоч-

ными артерио-венозными соустьями объясняется поступлением в большой круг кровообращения избыточного количества серотонина, не прошедшего через лоточный капиллярный фильтр, где в обычных условиях происходит его инактивация.

Несмотря на обильные кровопотери, случаи смерти от повторных профузных кровотечений сравнительно редки и составляют около 4%.

Лечение исключительно симптоматическое. При кровотечениях применяют местные и общие гемостатические средства; наилучший результат дают гемотрансфузии. При повторных носовых кровотечениях приходится прибегать к перевязке сосудов (наружной сонной артерии или внутренней верхнечелюстной). При анемии рекомендуют большие дозы железа. Показаны сосудоукрепляющие средства - витамины С и Р. Попытки радикального излечения кровоточащих телеангиэктазий путем применения электрокоагуляции, рентгенотерапии (ежедневно по 100-150 рад, по 1500 рад на курс), криотерапии (аппликации на кровоточащие телеангиэктазии вне периодов кровотечений) дают благоприятный эффект на 1-2, реже 3 года. Отрицательным свойством применения электро- и лучевой терапии является опасность некроза и перфорации (носовой перегородки, неба и т. д.). При обострении кровоточивости в период климакса показано гормональная терапия: эстрогенные гормоны, андрогены.

Заболевание описано Rendu в 1896 г. и Osler в 1901 г., который дал ему название: множественные наследственные геморрагические телеангиэктазии. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота в популяции 1-2:100000. Предполагается летальность гомозиготного состояния, так как Snyder и Doan в 1944 г. описали несколько мертворожденных потомков двух пораженных родителей, имевших выраженные ангиоматозные аномалии внутренних органов.

Гипергепапинемия. Характерны кровотечения из слизистых оболочек] носа, желудочно-кишечного тракта (мелена), самопроизвольные или при незначительной травме; обильные кровоизлияния в подкожную клетчатку, мышцы, суставы. Исследование свертывающей системы крови выявляет увеличение времени свертывания крови, уменьшение активности протромбина в плазме, уменьшенный расход протромбина и тромбопластина. Все дефекты коагулограмм устраняются *invitro* добавлением протаминсульфата или толуидинового синего

Дифференциацию проводят с гемофилией, обширной группой геморрагических диатезов, лейкозом.

Лечение: переливание свежей плазмы или введение сульфата протамина, либо толуидинового синего.

Заболевание встречается относительно редко. Тип наследования предположительно аутосомно-доминантный. Аномалия описана Quik в 1957 г.

Гиперлизинемия (лизинемия). Гематологические нарушения: нормохромная нормоцитарная анемия. Характеризуется задержкой умственного развития различной степени и неврологическими симптомами (летаргия, мышечная гипотония, судороги, отсутствие рефлексов), а также нормохромной нормоцитарной анемией. Уровень лизина повышен в плазме крови, моче и ликворе. Патофизиологические механизмы нарушения обмена лизина неизвестны. Однако чрезвычайно низкая экскреция с мочой оксалатов при этом заболевании указывает, возможно, на дефицит глицинооксидазы.

Colombo и др. в 1965 г. высказали предположение о том, что нарушение метаболизма лизина происходит вследствие дефицита фермента НАД-оксидоредуктазы L-лизина; накапливающийся лизин ингибирует активность аргиназы. В результате нарушается синтез мочевины и детоксикация аммиака. Диагноз ставится на основании повышения уровня лизина в крови, повышения экскреции с мочой лизина (в 10-20 раз) и гипурина. Гиперлизинурия без гиперлизинемии-может быть при цистинурии и синдромах нарушения почечно-канальцевой фильтрации.

Заболевание следует дифференцировать от сахаропинурии, при которой нарушен синтез предшественников лизина.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Гиперлизинемия с гиперлизинурией, сопровождающаяся задержкой физического и психического развития, описана Ghadimi в 1961 г.

Гранулоцитов ядерная асегментация (вариант штодмейстера). Этим названием обозначается аномалия сегментации ядер гранулоцитов у носителей пельгеровского варианта лейкоцитов, но может встречаться и самостоятельно. В отличие от типично пельгеровских нейтрофилов ядра в клетках Штодмейстера характеризуются менее выраженной конденсацией хроматина, бухтообразной выемкой и своеобразной «бахромчатостью», состоящей из нежных хроматиновых нитей, как бы выступающих из основного ядерного массива в цитоплазму. Клетки штодмейстеровского клона - вполне зрелые формы нейтрофильного ряда. Процесс конденсации ядерного хроматина и форсирование характерной для штодмейстеровского клона морфологической структуры ядра, как и при типичном пельгеровском варианте, происходит на уровне миелометамиелоцитарных форм. Феномен асегментации ядер отмечен также в эозинофилах. Менее выражена гипосегментация ядер в базофилах и не выражена в моноцитах. Лечение не требуется. Прогноз благоприятный.

Описана впервые в 1936 г. Stodmeister у носителей пельгеровской аномалии лейкоцитов. Наследуется, как и пельгеровская аномалия, по доминантному типу. Клетки клона Штодмейстера наряду с типично пельгеровскими клетками встречаются при гетерозиготных формах пельгеровской аномалии и не встречаются при гомозиготном носительстве. Является ли штодмейстеровский вариант гипо-сегментации гранулоцитов отражением той же генетической аномалии, что и

пельгеровский вариант, или же речь идет о двух самостоятельных, хотя и близких вариантах нарушения ядерной сегментации гранулоцитов, в настоящее время решить невозможно, поскольку характер генетического фактора, ответственного за нормальную сегментацию ядер гранулоцитов, остается неясным.

Гоше болезнь (глюкоцереброзидный липидоз). Гематологические нарушения: анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом. Характеризуется геморрагиями, спленомегалией, поражением костей, неврологическими нарушениями, пигментацией кожи. Известны три клинические формы этого заболевания, различающиеся временем дебюта и преобладанием той или иной симптоматики. При раннем начале доминируют неврологические нарушения. С рождения отмечается выраженная гипотрофия, бульварные расстройства, беззвучный крик, нарушение глотания, поражение глазодвигательных нервов, чаще в виде сходящегося косоглазия. Наблюдается тризм, сменяющийся отвисанием нижней челюсти. Прогрессирующее снижение зрения связано с пигментной дегенерацией сетчатки. Постепенно развивается спастическая ригидность вплоть до децеребрации. Смерть наступает от аспирации пищевых масс, пневмонии, дыхательных расстройств. У детей более старшего возраста и у взрослых в клинической картине доминирует увеличение селезенки, которая может достигать огромных размеров. Вторичными являются тромбоцитопения с геморрагическим синдромом и анемия. Костные изменения характеризуются болями и патологическими переломами вследствие пролиферации в костном мозге клеток Гоше - огромных клеток с избытком фибриллярного материала в цитоплазме. Пролиферация этих клеток обуславливает также спленомегалию, менее выраженную гепатомегалию, пигментацию кожи, желтые пятна на склерах.

Рентгенологически в трубчатых костях выявляется остеопороз, атрофия кортикального слоя и кисты в костях. При биомикроскопии роговицы в строме у лимба видны блестящие пятна, напоминающие стекло.

Патологоанатомически наиболее тяжелые изменения выявляются в селезенке. Она резко увеличена, плотная. На срезах видно множество желтых пятнышек, некротических и кавернозных очажков. В желтых пятнышках при микроскопии выявляются клетки Гоше: крупные, круглой или овоидной формы, следисетчатой протоплазмой, лишенной вакуолей. Ядро клеток содержит небольшое количество хроматина. Клетки Гоше представляют собой ретикулярные клетки гистиоциты, в которых накапливается цереброзид керазин.

Аналогичные изменения находят в печени, значительно увеличенной и потерявшей свою дольчатую структуру. Клетки Гоше скапливаются главным образом, в околодольчатых пространствах и в центре долек.

Увеличения лимфатические узлы средостения и брюшной полости, на разрезе лимфатических узлов видны желтые пятнышки, содержащие клетки Гоше. В костном мозге, легких, почках и некоторых других органах также обнаруживаются клетки Гоше помимо указанных изменений в паренхиматозных органах обнаруживают отложение гликолипидов в нейронах, дегенерацию нейронов таламуса, базальных ганглиев, ядер ствола, спинного мозга и мозжечка. В ткани мозга, печени, селезенки и костного мозга биохимически определяется большое количество глюкоцереброзидов.

Основные изменения при болезни Гоше происходят в обмене глюкоцереброзидов вследствие инактивации энзима глюкоцереброзидазы -нарушение I этап катаболизма глюкоцереброзидов. Активность глюкоцереброзидазы в селезенке, лейкоцитах, фибробластах кожи практически отсутствует при инфантильной форме и составляет около 15% нормальной активности при ювенильной форме болезни Гоше. Исследование активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови способствует установлению диагноза. Амниоцентез с исследованием культуры тканей может помочь выявлению болезни плода на 4-м месяце беременности. Течение ранних форм болезни более злокачественное.

Лечение симптоматическое, Спленэктомия эффективна при геморрагическом синдроме.

Ювенильная и взрослая формы болезни Гоше обусловлены двумя различными аллельными рецессивными мутациями аутосомного гена. У гетерозиготных носителей патологического гена в лейкоцитах снижена активность глюкоцереброзидазы.

Иммунологическая недостаточность с тромбоцитопенией и экземой (Вискотта-Олдрича синдром). Гематологические нарушения: тромбоцитопения, анемия, геморрагический синдром. Форма нарушения иммунитета. Развивается с рождения. Ранний симптом тромбоцитопеническая пурпура. В клинике ведущим является геморрагический синдром. Появляется жидкий стул с примесью крови, кровоизлияния различной величины и формы на коже, слизистых оболочках, положительные симптомы щипка, жгута. В результате кровоизлияний во внутренние органы и кожу развивается анемия.

Наряду с геморрагиями отмечается высокая частота инфекционных заболеваний. Развиваются пневмонии, бронхопневмонии, отиты, дерматиты. Появляется экзема, главным образом, на лице, конечностях. Степень выраженности Экзематозного дерматита различна. Периодически могут возникать транзиторные артриты. Однако клинически болезнь может проявляться только одним признаком -тромбоцитопенией. Тяжесть состояния больного зависит от степени выраженности геморрагического синдрома, инфекционного процесса, обусловленного широким спектром

бактерий, вирусов, грибков или развития злокачественных опухолей, напоминающих ретикулоэндотелиоз (см. Болезнь Леттерера -Сизе).

При исследовании периферической крови обнаруживается лимфопения с тенденцией к снижению в течении болезни. Как исключение число лимфоцитов бывает нормальным. Постоянно отмечается тромбоцитопения. Иммуноглобулины в плазме присутствуют, но уровень их низкий. Наблюдается дисгаммаглобулинемия. При этом выявляется низкая концентрация иммуноглобулина М и повышенная-иммуноглобулина А. При изучении гуморальных антител обнаруживаются слабые реакции к некоторым антигенам (отсутствуют изогемагглютинины и реакции к полисахаридным антигенам мембран). Реакции клеточного типа ослаблены к некоторым антигенам. При иммуноморфологическом исследовании-тимус нормальный, плазматические клетки также нормальны, лимфоциты в тимусзависимых паракортикальных областях в малом количестве.

В основе патогенеза предполагается генетический блок на уровне В-системы. Все параметры эфферентной дуги иммунного ответа адекватны. Дефект в инициаторе специфического иммунного ответа. Данная форма иммунологической недостаточности сочетается с генетическим дефектом образования кровяных пластинок, о чем свидетельствуют изменения структуры мегакариоцитов.

Дифференциальный диагноз проводят с тромбоцитопенией и экземами различного происхождения.

Лечение: заместительная терапия, введение фактора переноса (ФП), антигеморрагические средства (рутин, аскорбиновая кислота, препараты кальция, витамин К в дозе, соответствующей возрасту). Противовоспалительная и общеукрепляющая терапия.

Наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Описан Wiskott в 1937 г., Aldrich и др. в 1954 г. доказали наследственную природу.

Ксантоматоз (Хэнда-Шюллера-Крисчена болезнь). Гематологические нарушения: гипохромная анемия; в костном мозге ретикулез. Относится к группе ретикулогистиоцитозов. Характеризуется триадой: поражение плоских костей, экзофтальм и несхарный диабет. Ранними клиническими симптомами являются экзофтальм, полиурия, полидипсия, половое недоразвитие, наличие в коже мелких желтоватых узелков (фолликулярные и себорроиды), отек десен, расшатывание зубов, часто переломы трубчатых костей. Весьма характерны поражения плоских костей черепа, являющиеся следствием ретикуло-гистиоцитарной пролиферации с образованием гранулем в начальный период и последующего рассасывания костной ткани. Чаще поражаются лобные, теменные и височные кости. Очаг деструкции вначале определяется в виде плотного болезненного

выбухания, а затем принимает вид кратерообразного углубления. Разрушение костей основания черепа и глазницы бывает настолько значительным, что обуславливает опущение глазного яблока книзу.

Механическое сдавление головного мозга гранулематозными массами, развивающимися из костной ткани, мозговых оболочек, эндотелия сосудов, приводит к появлению неврологических нарушений в виде поражения лицевого нерва, снижения слуха, нистагма, мозжечковых расстройств, пирамидной симптоматики и др. Однако не отмечается параллелизма между степенью костных поражений и выраженностью неврологической симптоматики. Специфической локализацией гранулем обусловлены также экзофтальм, несахарный диабет и другие эндокринные расстройства. При исследовании крови обнаруживают повышение холестерина и липопротеинов и гипохромную анемию различной степени. На рентгеновских снимках черепа и других костей -очаги остеопороза неодинаковой интенсивности с неровными контурами («череп типа географической карты»). Турецкое седло расширено. В костном мозге -значительное количество ретикулярных клеток.

Заболевание начинается обычно в возрасте до 10 лет, реже раньше или в более старшем возрасте, мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. При позднем дебюте заболевания эндокринные нарушения, как правило, отсутствуют.

В основе заболевания лежат нарушение обмена холестерина и инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками плоских костей, твердой мозговой оболочки, сосудов и кожи. В клетках паренхиматозных органов обнаруживается накопление холестерина. Течение заболевания прогрессирующее или интермиттирующее.

Заболевание следует дифференцировать от эознофильной гранулемы, болезни Нимана-Пика, врожденного сифилиса.

Течение: диета с ограничением липидов, в некоторых случаях рентгенотерапия.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Описано Hand в 1893г., Schtiller 1915 г., Christian в 1919 г.

Легких фиброз идиопатический. Гематологические нарушения: полицитемия проявляется прогрессирующей одышкой и цианозом, легочной гипертонией. Характерны пальцы в виде барабанных палочек. Этот симптом может появиться за много лет до остальных. При рентгеноскопии легких определяется диффузный фиброз. В крови -полицитемия. Биохимически определяется также повышение фракции гаммаглобулина А в сыворотке крови. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Лейкозы (генетические аспекты). Роль наследственности при лейкозах представляется очень сложной. Особое значение этот факт приобрел с момента описания лейкоза у 2 однояйцевых близнецов, возникновения его в нескольких поколениях и у 3-4 членов одной и той же семьи.

Первый генеалогический анализ подобных случаев был проведен С. Н. Ардашниковым (1934). Videback, исследуя заболеваемость родственников пробандов лейкозом, выявил, что заболеваемость лейкозом среди родственников составила 8,1%, а среди родственников здоровых лиц - всего 0,5%. О роли генетических факторов в развитии лейкозов свидетельствует также возможность поражения нескольких детей в одной семье, однояйцевых близнецов и случаи врожденного лейкоза. Известно, что среди лиц, страдающих болезнью Дауна, заболеваемость острым лейкозом в 20 раз выше, чем в популяции.

Причина увеличения частоты острого лейкоза при болезни Дауна остается неясной. Есть предположение, что 21-я хромосома имеет локус гена или генов, контролирующих кроветворение. Предполагается, что наследование лейкоза может быть доминантным с низкой пенетрантностью, аутосомно-рецессивным с высокой или малой пенетрантностью. Хромосомные изменения как при остром, так и при хроническом лейкозе непостоянны и весьма вариабельны. Они связаны с проявлением соматической мутации в кроветворных клетках. Однако однажды установленные, они постоянно обнаруживаются в костном мозге в острых стадиях болезни (в начальной форме до лечения и в рецидивах после лечения) в течение месяцев или лет после начала заболевания. При остром лейкозе они характеризуются анеупloidией и структурными нарушениями хромосом. Последние чаще обнаруживаются в группах С, Д, Е. Характер анеупloidии зависит от цитоморфологического варианта острого лейкоза - при лимфобластном чаще наблюдается полиплоидный набор хромосом, при миелобластном - диплоидный. При хроническом миелолейкозе обнаруживаются специфические хромосомные изменения в одной из аутосом 21-й пары в виде делеции (или транслокации) длинных плечи. Такая измененная хромосома была названа филадельфийской (Ph^1) по имени города, где ее впервые обнаружил Tough и др., в 1961 г. по видимому лейкомогенные изменения происходят в генах, ответственных за кроветворную систему в целом, но тот или иной патологический признак в зависимости от градиента изменений может не проявиться в течение ряда лет или иногда проявляется сразу после рождения (врожденный острый лейкоз). Однако существует мнение, что роль генетических факторов в развитии лейкозов определяется наследованием не доминантного или рецессивного «лейкозного» гена, а конституциональных признаков, облегчающих развитие этого заболевания (макросомия с гиперфункцией вилочковой железы, врожденная патология обмена триптофана с

накоплением в организме эндогенных лейкозных агентов -некоторых метаболитов этой кислоты и т. п.).

Изучение генетических вопросов лейкозов,передачи заболевания по наследству детям, внукам, провнукам от их предков как в теоретическом так и в практическом здравоохранения представляет чрезвычайные интересы и поэтому внизу приводим наши наблюдения в этом вопросе.

Наблюдение 7 Э-ва К.21 лет страдает острым миелобластным лейкозом и беременна на 36 недели. Из родословной пробанде видно, что её бабушка (II-11) по отцу умерла от острого миелобластного лейкоза в 42 летнем возрасте 15-лет тому назад в гематологическом отделении клинике Андиганского Медицинского института.

В результате тщательно собранном анамнезе удалось выяснить , что старшие сестры (II- 4,5,6,8,9,10) 6 девочек и старший брат (II-3) пробанда Э-ве К.21 лет все они умерли 4,5,6,8 летнем возрасте, другой брат (II-2) успел жениться, но не имел дете он тоже умер от чего не известно. Причины их смерти оставались неизвестными, поскольку все они умерли в раннем детстве в домашних условиях и не обращались за медицинской помощью. Здесь естественно возникает вопрос, что они страдали и умирали от каких то тяжёлых заболеваний, может быть и от лейкозов, о чём свидетельствует что пробанда (IV - 1) больно ОМЛ Здесь следует отметить, что после тщательного обследования в периферическом крови пробанды гемоглобин -51.5 гр/л , эритроциты $2,45 \times 10^{12/10}$ л , цп -0,6 , тромбоциты $98 \times 10^9/л$, миелобласты 81 %, палочкоядерные 5 %, сегментоядерные 8 %, лимфациты 6 %, СОЭ 68 мм/ч.

В костном мозге бластные клетки 76 %.Цитохимическая реакция на пероксидазу положительно. Вывод диагноз острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) лейкомиическая форма. Решено провести один курс полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу 5+2 цитозар, доунорубицином (с 28.08 – 01.09.2014) и другие симптоматические лечения.Сразу после которого по согласовании акушер-гинекологами была переведена в родильный дом №1 для ускорения родоразрешения. 03.09.2014 пробанда Э-ва К. родила здорового мальчика весом 2600 гр (на третье день после рождения у ребенка взята общий анализ периферических крови; Hb 150 г/л, эритроциты $5,0 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $290 \times 10^9/л$, лейкоциты $22,4 \times 10^9/л$, СОЭ 4мм/час) от женщины больной острым миелобластным лейкозом донашивать беременность и рожать здорового ребёнка от больной матери острым лейкозом – встречается крайне редко и уникальный новость за всю историю существования клиник АГМИ с 1973 года.

Из родословной ясно, что пробанда Э-ва К унаследована от бабушки (II-11) по отцу, поскольку (6 человек) старшие её сёстры и 1 брат ,все они умерли в раннем детстве и не были обследованы в медучереждениях.

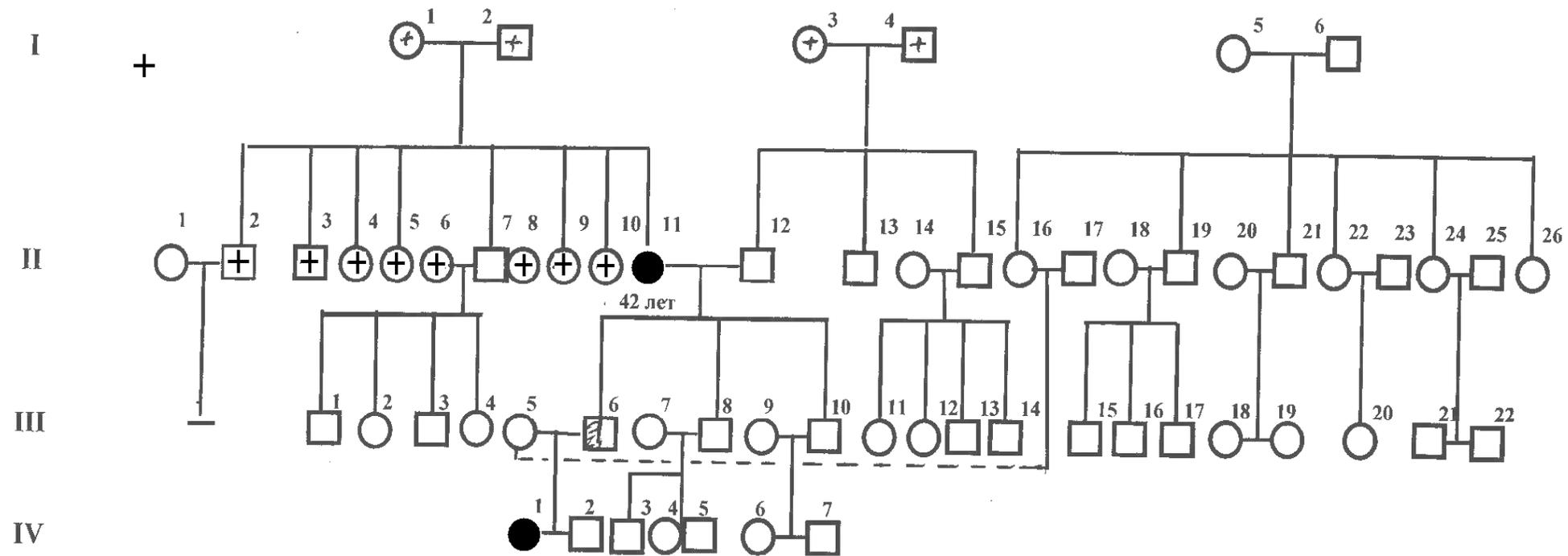


Рис.8. Родословная Э-ва К. 21 лет больная ОМЛ, беременная 36 недель.

А со стороны бабушки (II-16) по материнской линии 5 человек младшей сестры (II-22,24,26) брат (II-19,21) все они были здоровыми и не были смертные случаи в детском возрасте (смотрите родословная пробанда Э-ва К 21 лет).

Лейкоцитов аномалия Альдера. Это аномалия зернистости лейкоцитов. Зернистость цитоплазмы нейтрофильных и базофильных гранулоцитов и эозинофилов очень крупная, азурофильная и так обильна, что ядра этих клеток в окрашенных мазках почти не видны. Кроме того, крупная азурофильная зернистость отмечается в лимфоцитах и моноцитах. Размер клеток увеличен. Крупная азурофильная зернистость выявляется также в цитоплазме гранулоцитов в костном мозге. Со стороны эритропоэза и мегакариопоэза изменений не наблюдается. Встречаются так называемые частичные носители, у которых аномальная зернистость обнаруживается или в нейтрофилах (нейтрофильный тип), или в лимфоцитах (лимфоцитарный тип), или в моноцитах (моноцитарный тип). Эта патология лейкоцитов часто сопутствует болезням накопления-гаргоилизму, липоидозам и др. Химизм патологической зернистости лейкоцитов не установлен. Причины этого симптомокомплекса связывают с врожденными расстройствами метаболизма полисахаридов. Лечение не разработано. Прогноз в тех случаях, когда аномалия не сопутствует болезням накопления, благоприятный.

Встречается очень редко. Тип наследования данной патологии не установлен. Аномалия впервые описана Alder в 1937 г.

Лейкоцитов аномалия Йордана. Характерной особенностью аномалии является наличие вакуолизации цитоплазмы гранулоцитов, моноцитов и иногда лимфоцитов в периферической крови и костном мозге. В литературе имеется описание двух семей с данной аномалией: у 2 братьев, которые страдали прогрессирующей мышечной дистрофией (Jordan), и у 2 сестер, страдавших ихтиозом (Rosenszajn).

Предполагается, что аномалия лейкоцитов Йордана является вторичной и развивается в связи с тяжелыми метаболическими нарушениями.

Описана впервые Jordan в 1953 г.

Лейкоцитов аномалия Мея-Хегглина. Заключается в появлении очаговой базофилии в зрелых нейтрофильных гранулоцитах и эозинофилах. Ограниченные базофильные участки лишены зернистости и соответствуют тельцам Князькова-Деле. Те же изменения обнаружены в цитоплазме базофильных гранулоцитов и моноцитов. Отмечается образование гигантских тромбоцитов К тромбопения до $40-30 \times 10^9/\text{л}$. Нередко бывает эритробластоз.

Клинически заболевание может проявляться геморрагическим синдромом удлинением времени ретракции кровяного сгустка, нормальным временем кровотечения и свертываемости.

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими геморрагическими синдромами. Лечение симптоматическое. Прогноз благоприятный.

Морфология данной аномалии лейкоцитов описана May в 1909 г. Наследственный характер аномалии впервые отметил Hegglin в 1945 г. Наследуется по доминантному типу.

Лейкоцитов аномалия ядерная пельгера (гранулоцито аномалия конституциональная, наследственная аномали сегментации ядер лейкоцитов). Аномалия не вызывает каких-либо патологических нарушений в организме. Пельгеровские нейтрофилы по своим основным физиологическим свойствам (способности к фагоцитозу, содержанию ферментов, в частности щелочной фосфатазы, длительности жизни в циркулирующей крови) не отличаются от нормальных зрелых нейтрофилов. Изучение кариотипа и синтеза ДНК в костномозговых клетках также не выявило отклонений от нормы. Реакции носителей пельгеровской аномалии на инфекции, кровопотери и т. п. не отличаются от соответствующих реакций у нормальных.

Особенностью пельгеровских лейкоцитов является форма ядра. Большинство нейтрофилов имеет однодолевое несегментированное ядро в виде эллипса, боб или почки; они короче ядер обычных нейтрофилов. Наблюдаются переходы двусегментным ядрам; ядра с тремя сегментами почти не встречаются (3 на 100 нейтрофилов). Эти клетки отличаются также короткими перемычками между сегментами и комковатым строением ядра.

Встречается довольно часто: у 1 на 1000-500 человек. Доказан наследственно-семейный характер аномалии, передающейся по аутосомно-доминантному типу. Пенетрантность аномалии близка к 100%, экспрессивность у разных членов семьи может быть одинакова или выражена в различной степени. Чаще встречается гетерозиготная форма, случаи гомозиготного носительства исключительно редки, что по существующему мнению может быть следствием летального эффекта гена в гомозиготном состоянии. Описана Pelger в 1930 г.

Лейкоцитов аномалия Чедиака-Штейнбринка-Хигаси. Наблюдается исключительно у детей. В большинстве случаев лица, страдающие аномалией Чедиака-Штейнбринка-Хигаси, являются альбиносами или очень светлыми блондинами с повышенной чувствительностью к свету (фотофобия). Дети склонны к банальным инфекциям (частые катары верхних дыхательных путей, ангины, пневмонии, плевриты, пиодермии, сепсис). В дальнейшем присоединяются гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, желтуха, появляется анемия, тромбоцитопения. В период инфекции в крови может появляться лейкоцитоз, но содержание нейтрофилов при этом, как правило, низкое.

Глазная симптоматика складывается из светобоязни, уменьшения слезоотделения, перикорнеальной инъекции, нистагма, помутнения

роговицы, обесцвечивания радужки, слабой пигментации глазного дна, побледнения дисков зрительных нервов. Радужная и сосудистая оболочки инфильтрированы лимфоцитами и гистиоцитами.

Сущность аномалии заключается в качественных изменениях всех форм лейкоцитов. В цитоплазме гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов рядом с крупной зернистостью отмечаются шаровидные азурофильные образования размере 2-5 мкм, окруженные светлым ободком. В нейтрофилах и моноцитах эти гигантские гранулы пероксидазоположительны, в лимфоцитах -пероксидазоотрицательны. При окраске по Романовскому-Гимза крупные азурофильные гранулы встречаются или в каждом лимфоците (Chediak), или только в 20% (Higashi) Есть основания считать, что заболевание связано с патологией лизосом. Отечественными авторами выявлено также значительное повышение активности не специфической α -нафтилацетатэстеразы и кислой фосфатазы в аномальных гранулах лейкоцитов и лимфоцитов крови у детей с синдромом Чедиака-Хигаси, что подтверждает предположение о связи заболевания с патологией лизосом, нарушен также метаболизм сфинголипидов в лейкоцитах. Их ускоренный распад превалирует над синтезом.

Кроме того, в цитоплазме часто обнаруживаются тельца Князькова-Деле Отмечаются изменения в строении хроматина ядер этих клеток. В системе красной крови и тромбоцитов изменений не наблюдается.

Патологоанатомически отмечается инфильтрация печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, почечных канальцев и нервных клеток незрелыми лимфоидными клетками и гистиоцитами.

Прогноз неблагоприятный. Несмотря на лечение, которое дает временное улучшение, все дети погибают в возрасте до 7 лет, главным образом в связи с развивающимся сепсисом. Имеются лишь единичные наблюдения более продолжительной жизни детей. Лечение антибиотиками, сульфаниламидами и гормонами вызывает лишь временное улучшение. У детей развиваются хронические септические состояния из-за нарушения защитной функции лейкоцитов.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У фенотипически здоровы:гетерозиготных носителей обнаруживаются зернистость в лимфоцитах, снижения уровня сфингомиелина и лизолецитина в плазме крови.

Аномалия впервые описана Ceser в 1943 г., а затем Steinbrinck (1948), Chediak (1952) и Higashi и Sato (1954).

Лейкоцитов нейтрофильных гиперсегментация ядер. У лиц с этой аномалией преобладают гранулоциты с четырьмя (и даже больше) сегментами ядра. Эта аномалия напоминает так называемый сдвиг гранулоцитов вправо, встречающийся при анемии Аддисона-Бирмера, мегалобластической анемии грудных детей и реже -при других заболеваниях. В костном мозге лиц этой аномалией встречаются

множественные гигантские метамиелоциты, которые являются предшественниками многодольчатых гранулоцитов.

Врожденная гиперсегментация ядер гранулоцитов не дает клинических симптомов.

Лечение не проводится. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Аномалия встречается, вероятно, довольно часто, однако тщательно изучены только несколько семей. Встречается гетерозиготная и гомозиготная форма аномалии) Сдвиг вправо наиболее выражен при гомозиготном состоянии. Впервые описан Undritz в 1939 г. 1

Лейкоцитов отсутствие врожденное (ретикулярная дисгенезия). Проявляется с рождения и характеризуется развитием молниеносного септического состояния, не поддающегося лечению антибиотиками, приводящего к летальному исходу на 5-8-й день жизни. В крови отмечается полное отсутствие лейкоцитов при нормальном содержании эритроцитов и тромбоцитов. Патоморфологически обнаруживается полное отсутствие миелоидных элементов в костном мозге, а в вилочковой железе и селезенке - лимфоцитов.

В основе патогенеза заболевания лежит тотальная иммунологическая недостаточность. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Vaali Seyniiave в 1959 г.

Лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы недостаточность (норума болезнь). Гематологические нарушения: нормохромная анемия.

Холестерола эстерификации дефект. Гематологические нарушения: нормохромная анемия с гемолитическим компонентом; в костном мозге пенистые клетки. Характеризуется нормохромной анемией с небольшим гемолитическим компонентом, протеинурией, помутнением роговиц. В семейном анамнезе встречаются случаи подагры, сахарного диабета.

Биохимически в сыворотке крови определяется отсутствие лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы (ЛХАТ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, отмечается гиперхолестеринемия с содержанием эфиров холестерина ниже 10%, гипертриглицеридемия, высокий уровень лецитина и низкий уровень лизолецитина. Липидный состав эритроцитов отличается от нормы повышенным содержанием холестерина и лецитина.

При гистологическом исследовании костного мозга и почек обнаружено наличие пенистых клеток, богатых эфирами холестерина.

Заболевание обусловлено отсутствием ЛХАТ, которая играет важную роль в эстерификации холестерина непосредственно в плазме крови. Этот путь образования эфиров холестерина является доминирующим. ЛХАТ секретируется печенью в неактивной форме и по структуре либо сходна с ЛПВП, либо составляет с ними комплекс. Эстерификация холестерина с помощью ЛХАТ осуществляется с образованием лизолецитина и эфиров холестерина.

Прогноз благоприятный. Больные доживают до преклонного возраста. Тип наследования не установлен. Заболевание описано Nogum и Qjone в 1967 г.

Лимфогистиоцитоз- Леттерера-Сиве-Абта.

Характеризуется появлением клинических симптомов в возрасте до 9 нед. Проявляется бледностью, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. В крови определяются выраженная анемия и тромбоцитопения, которая проявляется носовыми, ректальными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы и ткани. Гистологически в лимфоузлах, в костном мозге, печени, интерстициальных тканях легких и почек определяется пролиферация дифференцированных гистиоцитов, образующих конгломераты, или в форме диффузной инфильтрации. Патогенез заболевания неясен. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Макроглобулинемия Вальденстрома. Гематологические нарушения: анемия, увеличенная СОЭ; в костном мозге и лимфатических железах мелколимфоцитарная инфильтрация. Характеризуется постепенным началом в зрелом возрасте с потери массы, общей слабости, утомляемости. Позднее развивается анемия, склонность к кровотечениям, сердечная недостаточность. При исследовании крови обнаруживается резко увеличенная СОЭ. Электрофоретически в сыворотке крови выявляется повышение уровня гаммаглобулина с высокой молекулярной массой. В пунктате костного мозга -мелколимфоцитарная инфильтрация. Течение заболевания прогрессирующее.

Патоморфологически выявляется диффузная плеiomорфная инфильтрация костного мозга и лимфоузлов. Патогенез заболевания неясен.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью и экспрессивностью. В некоторых случаях у больных и их родственников описывают хромосомные аномалии. Заболевание описано Waldenstrom в 1944 г.

Метгемоглобинемия, обусловленная присутствием гемоглобина М. Характеризуется цианозом кожи и слизистых оболочек, одышкой, сердцебиением, головной болью.

В основе патогенеза лежит синтез в организме аномального гемоглобина М, в котором тирозин замещен гистидином в α -или β -цепи (α - и β -вариант). Такое замещение приводит, с одной стороны, к нарушению окисления гемоглобина, с другой делает его устойчивым к действию диафораз.

Гемоглобин М может быть идентифицирован электрофоретически и спектрографически, α - и β -формы различаются клинически. При α -форме цианоз присутствует с рождения, при β -форме он появляется спустя несколько месяцев, когда в норме совершается переход от синтеза γ -цепей к синтезу β -цепей. β - форма является более легкой. От метгемоглобинемии

вследствие дефицита ферментов форма с гемоглобином М отличается отсутствием терапевтического эффекта на метиленовый синий и аскорбиновую кислоту.

Лечения, как правило, не требуется.

Заболевание впервые описано Horleini Weber в 1948 г. Аномальные варианты гемоглобина наследуются кодоминантно. Гомозиготное состояние патологического гена, повидимому, летально.

Метилмалоновая ацидурия. Гематологические нарушения: нейтропения, тромбоцитопения. Характеризуется появлением в периоде новорожденное приступов метаболического ацидоза, кетоацидоза, рвоты, летаргии, мышечной гипотонии. Больные отстают в психомоторном и физическом развитии. Иногда приступы сочетаются с гипогликемией и провоцируются инфекционным заболеванием или пищей с высоким содержанием белков. Менее постоянными симптомами являются нейтропения, тромбоцитопения, остеопороз, хореоатетоз.

Биохимические исследования выявляют метилмалоновую ацидурию, длинноцепочечную кетонурию. Экскреция метилмалоновой кислоты может достигать 5 г в день (при норме менее 5 мг). Метилмалоновая кислота определяется также в плазме крови (13-30 мг/100 мл) и спинномозговой жидкости. Кроме того, в моче и плазме больных может быть в 2-3 раза повышен уровень глицина, а в периоды ацидоза - также валина, лейцина и изолейцина. Экскреция оксалатов с мочой снижена. Диагностическим показателем может служить также неспособность лейкоцитов больных превращать пропионат 3-C^{14} в $^{14}\text{C}\text{O}_2$. В основе патогенеза данного синдрома лежит блок реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, осуществляющийся в норме с помощью двух ферментов: метилмалонил-КоА-рацемазы и мутаза. Вторая ступень идет при посредстве кофактора кобамида, являющегося производным витамина В₁₂. Первичным дефектом при метилмалоновой ацидемии может быть снижение активности каждого из этих факторов, а также недостаток кобамида. У больных с отсутствием одного из ферментов содержание Ad-В₁₂ (одна из коэнзимных форм витамина В₁₂) в печени нормально. Если синдром обусловлен нарушением транспорта или метаболизма В₁₂, его дефицит определяется в крови, или в печени снижено содержание Ad-В₁₂.

Дифференциальный диагноз следует проводить, главным образом, с кетотической формой гиперглицинемии на основе определения экскреции метилмалоновой кислоты и чувствительности больных с гиперглицинемией к нагрузке лейцином.

Метилмалоновая ацидурия, в частности обусловленная дефицитом метил-малонил-коамутазы, может быть диагностирована внутриутробно при помощи амниоцентеза, т. к. метилмалоновая кислота накапливается в амниотической жидкости и появляется в моче матери после 25-й недели беременности.

Лечение: патогенетически обоснованным является назначение больным низкобелковой диеты (1-1,5 мг/кг массы в день) и больших доз витамина В₁₂(1 мг в день). Показано, однако, как и следовало ожидать, исходя из приведенного патогенеза, что существует две формы болезни -витамин В₁₂-чувствительная и витамин В₁₂-резистентная. В периоды ацидоза показано внутривенное введение жидкости, щелочных растворов, глюкозы и антибиотиков.

Миеломная болезнь (ретикулез плазмноклеточный паратеинемический рустицкого болезнь). Клиника миеломной болезни представляет сложный симптомокомплекс, складывающийся из изменений следующих систем: 1) костной, 2) кроветворной, 3) обмена веществ (главным образом белкового минерального) и 4) мочевыделительной. Наиболее часто миеломной болезнью страдают лица в возрасте 45-65 лет. Первыми симптомами болезни являются астения, снижение аппетита, похудание, костные и костноуставные боли. Патогномичны для болезни частые пневмонии вследствие падения иммунитета и патологических изменений в грудной клетке, ограничивающих дыхательные экскурсии легких. Клинические проявления поражения костей складываются из классической триады симптомов: боли, опухоли, переломы. Чаще поражаются плоские и короткие кости: череп, грудина, ребра, позвонки, а также длинных костей, то есть те кости, в которых у взрослого человека содержится красный костный мозг. Рентгенографически выявляются деструктивные изменения костей. Опухолевидные образования соответствуют локализации миелом, которые, узурировав костное вещество, проникают до надкостницы, приподнимая последнюю над поверхностью кости. Поражение других органов кроветворения печени, селезенки и лимфатических узлов в клинике миеломной болезни не занимает видного места. В большинстве случаев значительного увеличения этих органов не определяется. Тем не менее пункционная биопсия печени и селезенки выявляет в части случаев миеломноклеточную инфильтрацию» наряду с миелоидной метаплазией и инфильтрацией плазматическими клетками..!) В начальной стадии болезни изменения крови могут отсутствовать. Лишь в связи с генерализацией, процесса, когда активный костный мозг оказывается замещенным миеломными элементами, развивается прогрессирующая анемия нормохромного типа с тенденцией к макроцитозу эритроцитов. Резкое стабильное увеличение СОЭ -классический симптом миеломной болезни. Лейкоцитарная формула весьма переменчива. Наряду со случаями нейтропении с относительным лимфоцитозом у трети больных обнаруживается умеренный нейтрофилез со сдвигом влево и появлением молодых форм гранулоцитарного ряда. Применение метода лейкоконцентрации позволяет обнаружить присутствие плазматических клеток миеломной природы практически в 100% случаев. Протеинурия наиболее частый симптом болезни, встречающийся в 65-100% случаев.

Отличительной особенностью миеломатоза является способность миеломных клеток продуцировать патологические белковые продукты, так называемые парапротеины, что позволяет рассматривать миеломную болезнь как бластную иммуноглобулинопатию. В патогенетическом аспекте все симптомы болезни могут быть сведены к двум основным синдромам: морфологическому остеомедуллярному и синдрому белковой патологии. Биохимическим отражением костной патологии являются изменения кальциевого обмена. Нарушения белкового обмена при миеломной болезни в виде гиперпротеинемии и парапротеинемии непосредственно связаны с патологически повышенной продукцией аномальных белковых тел - пара (пато)протеинов - злокачественно трансформированными плазматическими клетками. Под парапротеинами понимают структурно аномальные, функционально инертные белковые тела из группы иммуноглобулинов. Гиперпротеинемией обусловленная гиперглобулинемией, достигает 15-18%. В то же время, содержание нормальных гаммаглобулинов снижено. В настоящее время доказано, что миеломные клетки синтезируют два вида патологического белка: свороточный патоглобулин и микромолекулярный белок Бенс-Джонса.

Болезнь характеризуется хроническим неуклонно прогрессирующим течением. Средняя продолжительность болезни от 2 до 5 лет, в отдельных случаях 6-10 лет реже 15 и более лет.

Патогенетического лечения миеломной болезни до настоящего времени не существует. Тем не менее применение комплексного лечения цитостатиками по защите гемотерапевтических и гемостимулирующих средств в сочетании с гормональной терапией, а также ортопедическими мероприятиями, позволяет в ряде случаев добиваться длительной (до 2-4 лет) клинической ремиссии и временного восстановления активности и даже трудоспособности больных. Характер генетической детерминации миеломной болезни не уточнен. На значение генетического фактора в развитии болезни указывают наблюдения над семейными случаями заболевания. Так, в разных семьях описано заболевание миеломатозом 2 сестер, у матери и дочери, у 2 братьев, у брата и сестры.

Нейтропения детская постоянная наследственная (агранулоцитоз детский генерализованный, костманна синдром). Характеризуется появлением в первые недели и месяцы жизни гнойничковых поражений слизистых оболочек и кожи. Возникают множественные фурункулы абсцессы подкожной клетчатки, тяжелый стоматит, блефариты. Довольно часто имеют место абсцессы легких. В дальнейшем развивается парадонтоз (альвеолярная пиорея). При септических осложнениях возможно увеличение селезенки. В периферической крови почти полностью отсутствуют нейтрофилы, однако количество лейкоцитов не снижено за счет повышения содержания моноцитов и эозинофилов. В костном мозге почти полностью отсутствуют все элементы нейтрофильного ряда, за исключением промиелоцитов, удельный вес

которых часто повышен (10-12%). Содержание в крови эритроцитов и тромбоцитов и их предстadium в костном мозге нормально или слегка повышено.

Заболевание связано с недостаточностью гранулоцитопоэза костного мозга, что выражается торможением созревания гранулоцитов на уровне миелоцита. Есть предположение, что недостаточность гранулоцитопоэза обусловлена врожденным дефектом утилизации аминокислот, содержащих серу. Вероятно, в миелобластах имеется дефицит сульфгидрильных групп, вследствие чего созревание гранулоцитов не может идти дальше фазы миелоцита.

Дифференциальный диагноз проводят с разнообразными агранулоцитозами, парциальной формой гипопластической анемии, которые в большинстве случаев бурно начинаются и связаны с приемом медикаментов, обладающих свойством гаптеннов. Абсолютный моноцитоз при полном анейтрофилезе иногда дает повод для ошибочного диагноза «моноцитарного лейкоза». Уточняют диагноз сохранность эритроидного и мегакариоцитарного ростков, отсутствие прогрессирования в увеличении клеток моноцитарного ряда, отсутствие гепатоспленомегалии.

Прогноз неблагоприятный. Если больной не получает лечения, быстро наступает смерть (до года). Непосредственной причиной смерти чаще является сепсис, при лечении антибиотиками, переливаниями крови и ее фракций дети живут месяцами, а иногда годами, хотя лечение и не оказывает особого влияния на состояние системы крови.

Наследуется по рецессивному типу, возможно сцепленному с полом (в семье, (написанной Koslmann, все 5 больных детей были мальчиками). Заболевание описано Kostmann в 1956 г. Встречается редко, чаще - в скандинавских странах.

Нейтропения доброкачественная (бессимптомная) наследственная (нейтропения семейная). Характеризуется склонностью к рецидивам различных инфекций и общей слабостью. Иногда может долго не давать клинических симптомов и диагностируется случайно. Заболевание протекает хронически и характеризуется постоянной лейкопенией, иногда даже ниже 3000, уменьшением содержания нейтрофилов до 30-35% при сохранности эозинофилов и абсолютном моноцитозе. В костном мозге определяется умеренная гипоплазия гранулоцитарного ростка.

В отличие от болезни Костманна, обрыв нейтрофилопоэза в случае доброкачественной нейтропении имеет место на более низком миело-метамиелоцитарном уровне -отсутствуют лишь зрелые палочко- и сегментоядерные нейтрофилы.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание описано Cesar в 1943 г., а затем Bousser и Neude в 1947 г.

Нейтропения периодическая наследственная (циклическая гранулоцитопения, агранулоцитоз циклический рецидивирующий). Проявляется у детей в грудном и старшем возрасте, а также в любом

возрасте у взрослых. К типичным симптомам болезни относится рецидивирующая гранулоцитопения, повторяющаяся через 2-3-4 нед. В некоторых случаях отмечается общая лейкопения, в других случаях при нормальном количестве лейкоцитов избирательное падение числа нейтрофильных гранулоцитов. Иногда дефицит лейкоцитов компенсируется моноцитозом. Периодам гранулоцитопении, которые могут продолжаться до 10 дней, сопутствуют различные клинические симптомы: резкое ухудшение общего состояния больных, ознобы, высокая температура, появление фурункулеза, болей в горле, инфекций верхних дыхательных путей, конъюнктивит пиодермии. В некоторых случаях имеют место боли в суставах, изъязвление слизистой оболочки горла и прямой кишки, иногда появляются преходящее увеличение селезенки лимфатических узлов, боли в животе. Перечисленные симптомы могут на 2-3 дня опередить снижение числа гранулоцитов. Исследован костного мозга в период нейтропении определяется выраженное ослабление гранулоцитопоэза в виде замедленного созревания гранулоцитов и уменьшения количества сегментоядерных форм. В периоды ремиссии больные чувствуют себя хорошо, при рецидивах лейкопении состояние их резко ухудшается.

В соответствии с современными концепциями наследственная циклическая нейтропения рассматривается как проявление дефицита еще не известного фактора ферментативной природы, ответственного за нормальную дифференциацию нейтрофилов.

Наибольшие дифференциально-диагностические трудности представляет лейкопеническая форма острого лейкоза. Стерильная пункция, устанавливающая лейкозную инфильтрацию костного мозга, решает диагноз в пользу лейкоза. Дифференциальному диагнозу помогает наличие четких циклов, при врожденной нейтропении возникающих вне всякой связи с внешними влияниями, а также выявление эозинофилии и моноцитоза в периферической крови и костном мозге.

Прогноз определяется многими факторами: степенью интоксикации организма, состоянием сердечно-сосудистой системы, анатомическим поражением органов и костного мозга. Наиболее грозными прогностическими признаками являются одышка, тахикардия и падение сосудистого тонуса (гипотония), связанные с поражением надпочечников и нервно-эндокринных регуляторов кровообращения. Отягощающими факторами являются септические осложнения в жизненно важных органах, сосудистые кровотечения и распространение некрозов за пределы миндалин. В конечном счете прогноз болезни определяется сохранившимися регенераторными возможностями костного мозга. Важное прогностическое значение имеет сохранение в костном мозге промиелоцитов, так как оно обеспечивает будущую регенерацию зернистых лейкоцитов в периоде ремиссии.

При лечении следует считать обязательным для каждого больного применение комплекса следующих лечебных средств: гемотерапия; гемостимуляторы; гипофизарно-надпочечниковые гормоны; антибиотики. В остром периоде болезни переливания цельной крови нередко сопровождаются тяжелыми реакциями. Поэтому более показаны переливания отдельных фракций: лейкоцитарной, эритроцитарной и, в случаях присоединяющихся тромбоцитопенических кровотечений, тромбоцитной массы. Спленэктомия не оказывает отчетливого влияния на периодический характер лейкопении, но смягчает сопутствующий клинический; симптомы.

Наследуется по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу. Описано Leabe в 1910 г.

Ниманна-пика болезнь (липидоз сфингомие-линовый). Гематологические нарушения: гипохромная анемия, лейкопения; в костном мозге пенистые клетки; увеличение лимфатических желез. По классификации Croker (1961) выделяют 4 формы заболевания, различающиеся временем дебюта, течением и тяжестью неврологических и висцеральных проявлений: классическую инфантильную форму (тип А), позднюю с преобладанием висцеральных нарушений (тип В), юношескую с медленно прогрессирующими неврологическими симптомами (тип С) и вариант Д, описанный в семьях Новой Шотландии.

Классическая инфантильная форма составляет 85% всех случаев болезни Ниманна-Пика. Начальные симптомы заболевания: потеря аппетита, резкое похудание, задержка психофизического развития. Увеличиваются печень и селезенка. При пальпации они плотные, гладкие, безболезненные, позднее появляется асцит. Часто бывают бронхопневмонии, увеличиваются лимфатические железы. Кожные покровы выглядят восковидными, блестящими, обнаруживаются участки пигментации. Неврологические нарушения проявляются: спастическими параличами и парезами. В более поздних стадиях заболевания мышечный тонус снижается, сухожильные рефлексы угнетаются. Постепенно снижаются слух, зрение и интеллект. При исследовании глазного дна обнаруживаются атрофия сосков зрительных нервов, в макулярной области вишнево-красное пятно, меньшее по размерам, чем при болезни Тея-Сакса. В крови - гипохромная анемия, нередко лейкопения. В пупкоте костного мозга - пенистые клетки. Болезнь течет злокачественно. Большинство детей погибают в первые 2 года жизни от легочно-сердечной недостаточности, интеркуррентных заболеваний.

У детей старшего возраста (тип С) заболевание проявляется гепатомегалией, умеренно выраженным увеличением селезенки, анемией, судорогами, мозжечковыми симптомами. У взрослых (тип В) поражение нервной системы отсутствует или проявляется нейроэндокринными симптомами, доминируют симптомы со стороны внутренних органов. В

сыворотке крови, органах и тканях повышено содержание сфингомиелина и холестерина.

При патологоанатомическом исследовании определяется значительное увеличение печени и селезенки, характерна их желтая окраска, пятнистый рисунок легких, увеличение надпочечников.

Микроскопически в селезенке, печени, почках, надпочечниках, лимфатических узлах, костном мозге и некоторых других органах обнаруживаются довольно крупные клетки, размером 20-50 мкм, содержащие одно или много ядер (клетки Пика). Вакуолизация протоплазмы клеток придает им характерный пенистый вид. Пеннистость клеток образуется вследствие растворения липидных субстанций при фиксации препарата. Гистологические изменения обнаруживаются в ганглиозных клетках головного мозга и сетчатой оболочки глаза.

Основные изменения метаболизма при болезни Ниманна-Пика касаются сфингомиелина: инактивация энзима сфингомиелиназы приводит к нарушению катаболизма сфингомиелина. Инактивация сфингомиелиназы установлена при инфантильном варианте болезни. При других формах имеется частичная активность энзима в тканях. Определение активности фермента может производиться в биоптатах селезенки, лейкоцитах, культуре фибробластов кожи больных. Нарушение метаболизма сфингомиелина в нервных клетках обуславливает поражение мозга.

Дифференциальный диагноз проводят с болезнью Гоше, болезнью Тея-Сакса, циррозом печени, лимфогранулематозом.

Лечение симптоматическое. Применяются гормональные препараты (АКТГ, тиреоидин), переливание крови, экстракты печени, ферменты и др.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь описал Niemann в 1914 г. Pick в 1922 г. охарактеризовал ее детально, указав на отличия от болезни Гоше.

Оротацидурия. Гематологические нарушения: гипохромная анемия микроцитозом. Проявляется у детей раннего возраста задержкой физического и нервно-психического развития, а также тяжелой анемией гипохромного типа с микроцитозом. Патогенез связывают с отсутствием энзимов, обеспечивающих превращение оротовой кислоты в уридин-5-фосфат.

Предприняты относительно успешные попытки лечения больных глюкокортикоидами и пиримидиннуклеотидами (уридиловая и цитидиловая кислоты).

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Описана в 1959 г. Huguley и др **Остеосклероз (остеопетроз, альберс-шенберга болезнь мраморная болезнь).** Гематологические нарушения: панцитопения. Различают две формы заболевания. Более доброкачественная форма остеосклероза характеризуется патологическими переломами, остеомиелитами. Часто поражается нижняя челюсть. На рентгенограммах - выраженный остеосклероз трубчатых костей, особенно кортикального

слоя, что создает впечатление «кости в кости», тела позвонков имеют слоистую структуру из-за различной плотности кортикального и внутреннего слоев. Заболевание проявляется в возрасте 20-40 лет. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Злокачественная форма остеосклероза, приводящая к ранней смерти, проявляется в ранние годы жизни, иногда внутриутробно, напоминая по клинике несовершенный остеогенез. Характерны множественные переломы и остеомиелиты. Вторично вовлекается в процесс костный мозг. Панцитопения является ведущей в клинике заболевания. Нередко наблюдается гидроцефальный синдром. На рентгенограммах у новорожденных детей - кортикальный склероз («кость в кость»), выражен рисунок черепных швов, уменьшено в размерах отверстие зрительного нерва. Другие возможные офтальмологические нарушения: ослабление конвергенции, расходящееся, а иногда сходящееся косоглазие, лагофтальм, легкий экзофтальм, нистагм, ослабление или отсутствие реакции зрачков, отек сетчатки, атрофия зрительных нервов вследствие их сдавления в суженных зрительных каналах; возможна дегенерация двигательных нервов наружных мышц глазных яблок. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

В патогенезе заболевания играет роль нарушение продукции тиреокальцитонина, однако до настоящего времени патогенетические механизмы еще не изучены. Уровень кальция и фосфора в пределах нормы.

Лечение: применяют гормоны коры надпочечников, частичную тиреоидэктомию,

Заболевание описано Albers-Schonberg в 1907 г.

Порфирия эритропоэтическая врожденная (Гюнтера болезнь).

Гематологические нарушения: нормохромная гемолитическая анемия флуоресцирующие порфиробласты в костном мозге. Проявляется в раннем детском возрасте, не позднее 6 лет. Характеризуется выраженным фотодерматозом. На облученных светом участках кожи появляются пузырьки и буллы, которые затем нагнаиваются, изъязвляются. На месте язв образуются шрамы, приводящие к мутляции конечностей и лица, эктропион, изъязвлению роговицы, гипертриазу, изменениям ногтей и волос. Ногти обычно не имеют луночек. В моче больных отсутствует порфобилиноген; в крови и моче определяется большое количество уропорфирина I, из-за которого моча приобретает красный цвет, и уропорфирина III. Уропорфирин откладывается также в костях и зубах, придавая последним красно-коричневую окраску. Эритроциты больных обладают пониженной устойчивостью к действию гемолитических факторов, что проявляется наличием нормохромной гемолитической анемии. Гемолиз происходит главным образом в селезенке, которая обычно бывает увеличена. В костном мозге больных обнаруживают интенсивно флуоресцирующие и ультрафиолетовом свете нормобласты (порфиробласты) вследствие накоплений в них порфириноз.

В основе патогенеза этой формы порфирий лежит, повидимому, дефицит физиологического репрессора, в норме сдерживающего ферментные реакции образования порфиринов. Избыток изомера III в значительной мере используется для синтеза гема, повышенного вследствие гемолиза. Изомер I не используется для биосинтеза, и его накопление вызывает патологические проявления.

Следует дифференцировать от других форм порфирии, а также от алкаптонурии.

Лечение: выраженный гемолиз является показанием для сфленэктомии.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Schultz в 1874 г. В 1912 г. Giinter определил, что в основе заболевания лежит нарушение порфиринового обмена. Наиболее часто встречается в Японии, Судане, среди негров Банту. Описано немало случаев в СССР.

Ретикулоэндотелиальный синдром с гиперглобулинемией. Проявляется остро в возрасте до 5 лет выраженной лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией, геморрагическим синдромом и гемолитической анемией. Кроме того, в крови выявляется лейкоцитоз и повышение уровня сывороточных глобулинов с обратным соотношением альбумины/глобулины. Больные погибают в течение нескольких дней (до 2 мес).

При патоморфологическом исследовании выявляется инфильтрация мононуклеарными клетками печени, лимфоузлов, селезенки, костного мозга, легких, вилочковой железы, почек, мозга и мягких мозговых оболочек, надпочечников, сердца, кишечника и яичек, иногда также паразитовидных желез. Мононуклеарные клетки гетерогенны в отношении размеров и формы как самих клеток так и ядер, вида и числа ядрышек, размеров цитоплазмы и т. д.

Патогенез заболевания не установлен. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Синдром описан Falletta и др. в 1973 г.

Руда синдром. Гематологические нарушения: пернициозная анемия. Включает инфантилизм, тетанию, эпилепсию, полиневрит врожденный психоз с поражением лица и пернициозную анемию. Встречаются, также другие симптомы - арахнодактилия, мышечная атрофия, пигментный ретинит олигофрения (различной степени), тотальная алопеция. Патологоанатомически обнаруживается недоразвитие клеток головного мозга, уменьшение их числа, поматолиз клеток Беца в моторной зоне коры, избыток олигодендроглии во фронтальных отделах коры; в черной субстанции, веществе продолговатого мозга множество двуядерных нервных клеток, неравномерное расположение клеток Пуркинье.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Синдром описан Rud в 1927 г.

Триметиламинурия (запах рыбы синдром). Гематологические нарушения: анемия, нейтропения, удлинение времени кровотечения,

снижение адгезивности тромбоцитов, повышенная резистентность эритроцитов к миллипоровой фильтрации. Характеризуется склонностью к инфекционным поражениям легких, спленомегалией, симптомами, напоминающими синдром Тернера. В крови нейтропения и легкая анемия. Отмечается увеличение времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов. Нарушены поверхностные свойства нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, что выражается в сниженной адгезивности первых и повышенной резистентности мембран последних к миллипоровой фильтрации. Запах гнилой рыбы, исходящий от больных, обусловлен повышенной экскрецией с мочой триметиламина, которая еще больше увеличивается при пищевой нагрузке триметиламином (диагностический тест).

Патогенез заболевания невыяснен. Предполагают аутосомно-рецессивная тип наследования. Описано Humbert и др. в 1970.

Триозофосфатизомераза-недостаточность. Гематологические нарушения: несфероцитарная гемолитическая анемия; эритроциты *in vitro* подвергаются гемолизу, некорректируемому добавлением глюкозы. Характеризуется склонностью к инфекционным заболеваниям, прогрессирующими спастическими параличами и несфероцитарной гемолитической анемией.

Эритроциты больных *in vitro* подвергаются гемолизу, который не корректируется добавлением глюкозы (тип II Dacies).

Заболевание обусловлено дефицитом триозофосфатизомеразы, активность которой в эритроцитах снижена до 6%, в лейкоцитах - до 20%.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. В гетерозиготном состоянии ген проявляется снижением активности фермента в эритроцитах на 50%.

Заболевание описано Schneider и др. в 1965 г.

Трисомии D₁ синдром (патау синдром). Гематологические нарушения: в период новорожденности сохраняется гемоглобин Gower-2. Характеризуется малой массой при рождении, микроцефалией, деформацией мозгового и лицевого черепа, расщеплением *верхней* губы и (или) нёба, микро- или анофтальмией, дизэмбриогенезом роговицы, радужки и угла передней камеры, ядерной катарактой, колобомой радужки и цилиарного тела, персистирующим гиперпластическим первичным стекловидным телом, дисплазией сетчатки, врожденной отслойкой сетчатки, диффузными капиллярными гемангиомами, рудиментарными пальцами на ногах и стопах. Из врожденных пороков сердца чаще встречается дефект межжелудочковой перегородки. Среди пороков развития внутренних органов описаны гидронефроз, почечные кисты, необычная дольчатость легких, двурогая матка, добавочная селезенка. В период новорожденности у больных обнаруживается гемоглобин Gower-2. Больные с синдромом Патау мало жизнеспособны и обычно погибают в течение нескольких дней или недель. Однако имеются

отдельные (описания больных в возрасте 2-3 лет. В этом случае они умственно отстали и у них длительно сохраняется фетальный гемоглобин F.

На аутопсии больных с синдромом Патау обнаруживают аномалии фронтальной области мозга и обонятельных долей, часто отсутствует мозолистое тело II отмечается гипоплазия мозжечка. Состояние мозга в целом может быть охарактеризовано термином архинэнцефалия. Имеются сообщения также о множественных пороках развития внутреннего уха.

Дерматоглифически при синдроме Патау описывают высокий дистальный радиус, тупой угол atd, истинные узоры на тенаре и гипотенаре, поперечную складку ладоней. Диагностически ценным признаком является S-образная фибулярная дуга в области большого пальца стопы.

Синдром Патау обусловлен трисомией 13-й хромосомы. Встречается с частотой 1:3500-4000 новорожденных (см. также ТрисомииD₂ синдром). Описан Pretail в 1960 г.

Тромбастения врожденная Револя и Имерслунда. Наблюдается глубокое и стойкое нарушение динамических функций клетки. Тромбоциты круглые, маленькие (3-4 мкм), не способные к агглютинации и адгезивности. Ретракция кровяного сгустка замедлена и снижена, у некоторых больных отсутствует. Феномен раздражения тромбоцитов (симптом распластывания на субстрате) сохранен. Тромбопластинообразование нормальное.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание описано Revol в 1944 г. и Imerslund в 1947 г.

Тромбопатия Виллебранда-Юргенса (капиллярпатия геморрагическая, атромбоцитопеническая пурпура; гемофилия сосудистая, псевдогемофилия васкулярная; телеангиэктазии диффузные капиллярные). Традиционно заболевание относят к категории наследственных тромбопатий. Это объясняется тем, что не наблюдается нарушений морфологического субстрата тромбоцитов и выраженного, стойкого поражения динамических функций, как при наследственных тромбоцитопениях.

Болезнь чаще начинается в раннем детском возрасте. Наблюдаются длительная кровоточивость из небольших ран и надрезов, подкожные кровоизлияния и гематомы после небольших травм. В более старшем детском возрасте появляется кровоточивость после экстракции зубов, тонзиллэктомии, аденоидэктомии, по клинической картине напоминающая гемофилию. Кровотечение при болезни Виллебранда-Юргенса несравненно спокойнее, чем при гемофилии. Могут иметь место гемартрозы, что отличает заболевание от тромбастении, но преобладают носовые и кожные геморрагии. У женщин превалируют тяжелые анемизирующие маточные кровотечения. У некоторых больных

наблюдаются профузные кишечные кровотечения, у других скрытые, плохо диагностируемые микро гематурии.

Основным лабораторным тестом является необычайная длительность кровотечения (при уколочной пробе до нескольких часов). Свертываемость крови и потребление протромбина в большинстве случаев нормальны (в отличие от гемофилии). Общее количество тромбоцитов находится в пределах нормы, ретракция кровяного сгустка обычная (в отличие от болезни Верльгофа). Снижение активности АГГ (фактора IX) может быть признано в качестве диагностического теста только в сочетании с удлиненным временем кровотечения (в отличие от гемофилии). Отмечается также снижение фактора V, VII, VIII, XI и серотонина.

В период кровоточивости в крови наблюдается картина острой постгеморрагической анемии с повышенным ретикулоцитозом. Умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом. Количество кровяных пластинок в пределах нормы, а после кровотечений может быть несколько повышено. Со стороны костного мозга отклонений от нормы не отмечается, за исключением тех случаев, когда на почве кровотечения возникает выраженная анемия и количество эритронормобластоз увеличивается. Мегакариоцитопоз - без особых изменений. При исследовании ультраструктуры тромбоцитов наблюдаются незначительные нарушения их гранулярной субстанции - носителя фактора III.

Патогенез болезни до настоящего времени остается недостаточно ясным. Доказано, что имеется выраженная патология капилляров - ангиопатия, капиллярпатия, основным клиническим симптомом которой служит резкое изменение времени кровотечения. Отсутствие грубых анатомических нарушений капиллярной системы позволяет считать эти изменения функциональными. Возможно, легкая ранимость капилляров и снижение вазоконстрикторной реакции возникают в результате пониженного содержания в крови серотонина. Можно думать также о функциональной недостаточности тромбоцитов в смысле снижения их адсорбционной способности по отношению к серотонину, а, возможно, и к другим сосудистым медиаторам.

Наряду с капиллярпатией в ряде случаев может быть сочетанный или отдельный дефицит плазменных и тромбоцитарных факторов. При дефиците антигемофильного глобулина А клиническая картина болезни напоминает гемофилии (гемартрозы, внутримышечные гематомы). Снижение этого фактора не сопровождается изменениями свертываемости крови. При снижении антигемофильного глобулина В наблюдается нарушение утилизации протромбина, что служит дифференциальным признаком дефицита антигемофильного глобулина А от В при болезни Виллебранда-Юргенса. Отмечают снижение тромбопластинообразования, утилизации протромбина и серотонина в крови. Феномен длительности кровотечения зависит как от дефицита плазменных факторов свертывания крови, так и от дефицита до сих пор не расшифрованного «сосудистого

фактора» (фактор Нильсона), содержащегося в I фракции здоровых людей и купирующего геморрагический синдром у больных с болезнью Виллебранда. Выделяют следующие формы болезни.

1. Врожденная геморрагическая капилляропатия с сопутствующей тромбопатией (снижение фактора 3 пластинок, серотонина, агрегативно-адгезивной функции и реже ретракции).

2. Капилляропатия с сопутствующей недостаточностью плазменных факторов свертывающей системы крови (факторы V, VII, VIII, IX, XI).

3. Капилляропатия с сопутствующей тромбопатией и недостаточностью указанных выше плазменных факторов.

С возрастом интенсивность кровотечений ослабевает. Исключительно тяжелое течение наблюдается при гомозиготном состоянии патологического гена.

Патогенетического лечения болезни не существует. В период кровотечений следует применять местные кровоостанавливающие средства и переливания достаточно больших доз свежей плазмы и крови, а также криопротеинов, которые корригируют не только VIII фактор и его активатор, но и дефект «сосудистого фактора Нильсона». Временное улучшение оказывают кортикостероидные гормоны. Для воздействия на сосудистую стенку рекомендуется введение серотонина, адрепоксила и аналогичных препаратов. Применяется эпсилон аминокaproновая кислота. Во избежание кровотечений следует предотвращать малейшие травмы, могущие вызвать кровотечение.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, с различной пенетрантностью и экспрессивностью, имеются гомозиготные и гетерозиготные формы. Несколько чаще болеют женщины.

Начало изучения заболевания относится к 1926 г., когда Willebrand впервые описал своеобразную форму кровоточивости у жителей Аландских островов (Балтийское море) под названием «наследственная псевдогемофилия».

Тромбоцитарная геморрагическая дистрофия (врожденная геморрагическая дистрофия тромбоцитов Бернара-Сулье). Проявляется преимущественно в раннем детском возрасте (с первых недель или месяцев жизни) в виде экхимозов и профузных кровотечений - носовых, десневых, желудочно-кишечных, легочных, гематурии и др. У девочек с достижением половой зрелости наблюдаются профузные меноррагии. Сравнительно редки гемартрозы.

Причина кровоточивости заключается в дефекте морфологического субстрата клетки и дефиците III фактора тромбоцитов, приводящих к удлинению времени кровотечения и нарушению свертывания. В отличие от тромбастении Гланцманна ретракция кровяного сгустка сохранена, но замедлена и снижена. Другие свойства пластинок (адгезивность, агрегация) не нарушены. Основной лабораторный симптом при

тромбоцитодистрофии -резко нарушенное потребление протромбина. Морфологическим выражением качественной неполноценности пластинок является их необычная величина, достигающая 7 мкм и более, и уплотненный хномомер что при широком гиаломере придаст кровяным пластинкам сходство с лимфоцитами. Среди «гигантских» пластинок встречаются незрелые формы, свидетельствующие общих происхождении из незрелых клеток костного мозга -промегакариоцитов и мегакариобластов. Электронно-микроскопические исследования показали, что в тромбоцитах имеются огромные вакуоли, окруженные мелкой зернистостью. Альфа-гранулы значительно уменьшены в числе и величине Форма их довольно вариабельна.

Прогноз серьезен. Профузные кровотечения в раннем детском возрасте нередко приводят к летальному исходу, но с возрастом становятся менее опасными.

Терапия кровотечений при тромбоцитодистрофии заключается в применении обычных гемостатических средств, гемотрансфузий, тромбоцитной массы и больших доз гипофизарно-надпочечниковых гормонов. В период ремиссии показано применение кортикостероидных гормонов в малых дозах. При меноррагиях благоприятный эффект отмечен от приема гормонов желтого тела и их синтетических аналогов, а также от андрогенов.

Передается по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание описано Bernard и Soulier в 1948 г.

Тромбоцитоастения наследственная геморрагическая Гланцманна-риникера (тромбоцитопатическая пурпура). Относится к группе энзимопатий с функциональной и морфологической неполноценностью тромбоцитов.

Заболевание проявляется значительными кровоизлияниями в кожу и слизистые после мелких травм. Наиболее часто (у 90% больных) наблюдаются носовые кровотечения. Нередки кровотечения из десен, желудочно-кишечного тракта. Кровотечения возникают чаще в детском возрасте в связи с травмами или оперативными вмешательствами (тонзиллэктомией, экстракцией зубов). У женщин тромбоастенические кровотечения обостряются обычно с наступлением полового созревания, проявляясь в виде меноррагии, а также длительных послеродовых кровотечений. Гемартрозы и гематомы редки.

Лабораторные тесты обнаруживают увеличение времени кровотечения, уменьшение или отсутствие адгезивности и агрегации тромбоцитов при их нормальном количестве. Наиболее характерным симптомом тромбоастении является аретрактильность кровяного сгустка. Полное отсутствие ретракции наблюдается в 70-80% случаев, неполная ретракция в 20-30% случаев, что обуславливается дефицитом в кровяных пластинках соответствующего белкового фермента тромбостенина, в связи с чем тромбоциты не способны образовывать пластиночный тромб в месте

нарушения целостности сосудистой стенки. Отмечается анизоцитоз и макроцитоз пластинок, снижение уровня серотонина в крови. Симптом щипка резко положительный.

Ультраструктура тромбоцитов значительно изменяется. Кровяные пластинки теряют способность к распластыванию и агрегации, они округлой формы без отростков и антитени. Грануломеры тромбоцитов бедны зернистостью и содержат много вакуолей. Элементы эндоплазматической сети развиты слабо, часто отсутствуют митохондрии. При ультратонком исследовании сгустка фибрина отмечается полное отсутствие тромбоцитов среди волокон фибрина, которые спутаны и дезориентированы. Структура волоконца фибрина (фибрилл) рыхлая, они расслаиваются, образуя широкие просветы. Все эти явления обуславливают изменения, приводящие к нарушению ретракции кровяного сгустка. В тромбоцитах отмечается резкий дефицит аденозинтрифосфата (АТФ), вплоть до полного отсутствия, необходимого для нормальной контрактильности тромбостенина. В меньшей степени снижено содержание аденозиндифосфата (АДФ). Недостаточное содержание АТФ в кровяных пластинках обуславливает недостаточную активность гликолитических процессов, которая в свою очередь зависит от уменьшенного содержания в пластинках соответствующих ферментов: глицеральдегидрофосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и ионов магния (Mg^{++}) в соединении с аденозинтрифосфатазой.

Прогноз серьезен. Известны случаи смерти при профузных кровотечениях. С возрастом симптомы болезни стихают. В период кровотечений лучший гемостатический эффект оказывают трансфузии свежеприготовленной тромбоцитной массы или 2-3-часовой крови. Переливания тромбоцитной массы показаны и в процессе подготовки к оперативным вмешательствам, экстракциям зубов и т. п. Патогенетическим средством лечения является применение аденозинтрифосфата (АТФ). Применяется препарат, содержащий АТФ и АДФ в соотношении 3:2. На курс лечения вводится 300-1200 мг препарата. Клиническая ремиссия наступает быстро, но она непродолжительна (1-2 мес). Для профилактики рецидивов кровоточивости АТФ следует вводить в течение всей жизни по принципу поддерживающей терапии. Одновременно с АТФ больным назначают препараты магния, катализирующие превращение АДФ в АТФ. Показано введение эпсилон-аминокапроновой кислоты. Спленэктомия неэффективна.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поражает лиц обоего пола, чаще наблюдается у женщин. Сообщения о достоверных случаях геморрагической тромбастении в том виде, в каком она была описана впервые более 55 лет назад (кровоточивость, снижение ретракции кровяного сгустка, удлинение времени кровотечения), крайне редки. Описанные случаи сочетания тромбоцитоастении с нарушением свертываемости крови вследствие дефицита АГГ и других факторов

обозначаются Stellanini и Dameshek как «тромбоцитоастеническая» (или тромбопатическая) гемофилия.

Заболевание впервые описано Glanzmann в 1918 г.

Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Наиболее часто встречающаяся форма геморрагического диатеза. Основными клиническими симптомами болезни являются кровоизлияния в кожные покровы и кровотечения из слизистых оболочек, которые развиваются под влиянием мельчайших травм. Излюбленным местом расположения экхимозов и петехий на коже является передняя поверхность туловища и конечностей. Кровотечения из слизистых оболочек - одна из характерных особенностей болезни. Наиболее часты носовые кровотечения, являющиеся иногда единственным признаком болезни. Второе по частоте место занимают кровотечения из десен, не достигающие большой активности, если не вызваны травмой. Особенно опасны операции экстракции зуба или тонзиллэктомия. Наблюдаются кровотечения из внутренних органов (желудочно-кишечные, легочные, почечные) или кровоизлияния в плевру, брюшную полость, а также кровоизлияния в мозг (в 20% случаев), в яичники, нередки меноррагии и метроррагии. Увеличение печени - непостоянный симптом болезни. Селезенка увеличивается меньше чем в 20% случаев. Изменения крови зависят от фактора кровотечения. В стадии ремиссии болезни картина крови не представляет существенных отклонений от нормы. После однократного кровотечения развивается острая постгеморрагическая анемия, при повторных кровотечениях - хроническая постгеморрагическая анемия гипохромного характера, приобретающая с течением времени гипорегенераторный характер. Со стороны белой крови в связи с кровотечениями наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. Тромбоцитопения - патогномоничный симптом болезни. Морфологически пластинки характеризуются большой величиной, атипичной формой, базофилией цитоплазмы, скудностью специфической зернистости, снижением количества гликогена.

Электронно-микроскопические исследования обнаруживают значительное число дегенеративных форм, отсутствие способности к образованию псевдоподий. Появляется много гигантских пластинок, в которых резко увеличивается число рибосом, что указывает на усиление синтеза белка. Изменения в костном мозге касаются мегакариоцитарного аппарата. Количество последних увеличивается за счет молодых форм, не отшнуровывающих кровяных пластинок.

Специфическими изменениями в свертывающей системе крови являются резкое нарушение ретракции кровяного сгустка, удлинение времени кровотечения. Симптом щипка резко положительный, время свертывания крови нормально или несколько замедленно. Тромбоэластограмма (ТЭГ) в период обострения болезни дает замедление времени ретракции (г) и образования сгустка. Также отмечается снижение толерантности плазмы к гепарину даже при нормальном числе

тромбоцитов, в период криза -замедление использования протромбина в процессе свертывания крови, нарушение образования эндогенного тромбопластина, зависящее от дефицита фактора III пластинок, иногда снижение уровня фибриногена и при этом повышение фибринолитической активности крови.

При неиммунной форме заболевание начинается спонтанно без видимой причины и имеет длительное, рецидивирующее течение. Часто при этой форме заболевание развивается постепенно. Изменения капилляров более значительны, а увеличение их резистентности и укорочение времени кровотечения не идет параллельно нарастанию числа тромбоцитов, как при аутоиммунной форме заболевания.

Патогенез окончательно не раскрыт. С одной стороны, очевидно участие селезенки, которая подавляет созревание мегакариоцитов посредством гуморального фактора. С другой стороны, уменьшен срок жизни тромбоцитов в периферической крови и повышено их разрушение в висцеральных органах. В настоящее время доказано существование иммунной формы заболевания с наличием антитромбоцитарных антител, значительная часть которых образуется в селезенке. Они вызывают усиленное разрушение тромбоцитов на периферии и, по-видимому, повреждают и мегакариоциты. Различают антитромбоцитарные антитела, относящиеся к тромбоагглютинаинам и тромболизинам. Селезенка, согласно иммунной теории, во-первых, участвует в синтезе антител; во-вторых, является органом разрушения сенсibilизированных тромбоцитов, и в-третьих, не исключено ее вторичное участие в нарушении костномозгового кроветворения.

Прогноз для жизни чаще благоприятный. Трудоспособность больных понижена. Летальный исход может наступить от кровоизлияний в жизненно важные органы (мозг). С годами склонность к кровотечению уменьшается.

При кровотечениях показан весь комплекс мероприятий для остановки кровотечений: хлористый кальций, витамины С, Р, К, рутин, переливания крови и тромбоцитной массы, эпислон аминокaproновой кислоты. В качестве местных кровоостанавливающих средств применяют гемостатическую губку или тромбин в физиологическом растворе в виде тампонов. Внутримышечно или подкожно (реже внутривенно) вводят серотонин по 5-10 мг в 10 мл стерильного физиологического раствора. При иммунной форме широко показано применение кортикостероидных гормонов, иммунодепрессантных средств (имуран и др.). При хронической неиммунной форме гормональная терапия дает лишь временный эффект, поэтому, как правило, рекомендуется спленэктомия, которая дает отчетливое клинико-гематологическое улучшение. Для борьбы с тромбоцитопенией применяют препарат дифацил (центральный холинолитик), который влияет на тромбоцитопоэз через гипотензивно-

адреналовую систему и не оказывает существенного влияния на лейкоциты и эритроциты.

Хотя первое описание заболевания врачом Werlhof относится к 1735 г., как самостоятельная нозологическая единица оно выделено в конце XIX в. Наследственный фактор не доказан, хотя примерно в 15-20% случаев удается установить семейный характер заболевания. В наблюдениях Atta (1965) тромбоцитопеническая пурпура среди родственников передавалась по рецессивному типу и была связана с X-хромосомой. Bithell (1965), суммируя наблюдения 4 поколений в одной семье, пришел к выводу об аутосомно-доминантной передаче болезни.

Заболевание встречается чаще у женщин. Имеются сведения о нестабильности кариотипа.

Тромбоцитопеническая пурпура в связи с врожденной недостаточностью мегакариоцитов (гипо- и амегакарицитоз, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения). Геморрагический синдром выявляется в виде диффузной геморрагической сыпи на коже, кровоизлияний в слизистые оболочки и внутренние органы, кровавой рвоты и гематурии. Селезенка увеличена не всегда. Заболевание протекает тяжело и обычно заканчивается смертью в результате кровоизлияния в мозг. Нередко присоединяются различные инфекционные заболевания, утяжеляющие состояние больных. Часто сопутствуют различные пороки развития (отсутствие лучевой кости, пороки сердца, аномалии почек и половых органов) гемолитическая микросфероцитарная анемия.

Патогенез неизвестен. Переливание крови, кортикостероиды и спленэктомия неэффективны. Тип наследования не установлен.

Заболевание описано Emery и др. в 1957 г.

Фактора I наследственная недостаточность (афибриногенемия, фибриногенопения). Геморрагический диатез, возникающий в связи с нарушением III фазы свертывания крови, то есть фазы образования фибрина. Характерной для афибриногенемических кровотечений является связь с травмой. Уже в первые дни после рождения могут наблюдаться пупочные кровотечения, а у мальчиков - кровотечения в связи с ритуальным обрезанием. Первыми проявлениями афибриногенемии могут быть кровотечения после года жизни (после начала хождения): у ребенка появляются экхимозы, гематомы, реже - гемартрозы, преимущественно на нижних конечностях. У девочек в случае достижения половой зрелости возникают мено- и метроррагии. Опасные кровотечения могут возникнуть в период смены зубов. В течении болезни наблюдаются периоды относительного клинического благополучия даже при низком уровне фибриногена.

Наследственная афибриногенемия сочетается гипопротромбинемией. различают врожденную афибриногенемию, фибриногенопению и приобретенную фибриногенопению (при поражениях печени и костного мозга). Патогенез врожденной афибриногенемии, неизвестен. Это

заболевание встречается очень редко. До 1970 года в мировой литературе описано 33 случая (И.А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1970). Работы отечественных авторов, посвященных афибриногенемии, отсутствуют (А.М. Абезгауз 1963)

По данным некоторых авторов (Lawson, 1953 и др.), в шести случаях родители больных с афибриногенемией были в родственном браке, причем в трех случаях уровень фибриногена у клинически здоровых родителей был исключительно низким описано также афибриногенемия у родственников между собой лиц.

Врожденную афибриногенемию можно считать болезнью, обусловленную отсутствием или неправильностью генов, которые детерминируют биосинтез фибриногена

Существует взгляд, согласно которому абсолютное отсутствие фибриногена свидетельствует о гомозиготном состоянии, фибриногенопения является проявлением гетерозиготного состояния (В. Ловкович и И.Кржиминска-Ловкович 1964). Внизу приводим наши наблюдения:

Больной мальчик Н-в А, 8 лет, правильного телосложения, удовлетворительное питания. На коже локтевых сгибов подкожные кровоизлияния в виде экхимозы. Костно-суставная система без деформации (см фото 9 больного). Со стороны внутренних органов патологических изменений не обнаружено, болен со дня рождения. Заболевание началось на 2-м дне рождения с кровотечением из пуповины культю, которая длилась 6 дней.

Без всякой видимой причины кровотечения возобновлялось из головки полового члена и продолжалось в течении 3-х месяцев. В возрасте 2 лет имели носовое кровотечение, в результате незначительные травмы. В 3-х лет, после ушиба теменной области, гематома больших размеров, которая рассосалась спустя 2 месяца. В возрасте 3,5 лет после операции по поводу фимоза, вновь имело место кровотечение более 2-х недель, по поводу которого больной лечился стационарно. Кровотечение удалось остановить после прижигания сосудов в операционной ране и переливания крови. После выписки из стационара больной находился под наблюдением детских поликлиник с диагнозом гемофилия получал соответствующие лечение.

В апреле 1969 года, в результате чего очень незначительного поверхностного пореза кожи 1-го его пальца левой руки, вновь возникло кровотечение, которое продолжалось более недели. Больной был в госпитализирован в детская клиническая больница АГМИ, где находился на стационарном обследовании 28 / IV 69-до, 16 / V-1969 Общий анализ крови больного : эритроциты $3,8 \times 10^{12}$ / л, гемоглобин 113 г / л, цветовой индекс 0,8, лейкоциты $7,8 \times 10^9$ / л, палочкаядерные 7%, сегментоядерные 67%, лимфоциты 23%, моноциты 3%, СОЕ 2 мм / ч.

Для уточнения диагноза было проведено двухкратное исследование свертывающей системы крови. Второе исследование производилось спустя 10 дней после лечения гемостатическими препаратами. Результаты исследования системы гемостаза больного Н-ва А. и его семьи представлены в таблице 5.

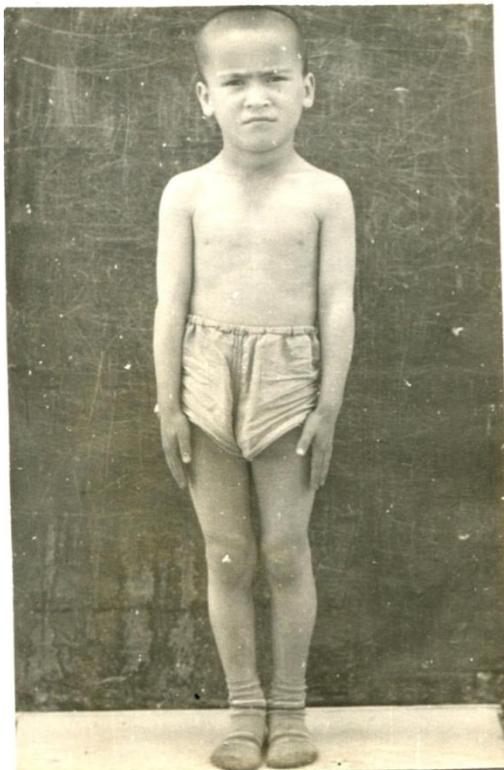


Фото 9. Пробанда Н-в А. «Врожденной афибриногенемией»

Здесь отмечается чрезмерное удлинение времени кровотечения (48 ч., 48 часов), рекальцификации плазмы (12 и 15 мин), протромбинового времени (10 и 10 мин) и низкая степень тромботеста кровотечения (II I ст.), отсутствует фибриноген первый раз в течение 3-х дней, при 2-ом исследовании в течение 5-ти дней фибриноген не образовался.

По сколько среди исследованных нами больных гемофилией нередко встречались повторные образования фибриногена на 2-ые сутки, исследования ввелись параллельно в 4-ех пробирках, в течение нескольких дней. У больного обнаружено отсутствие свертывания крови. 1-ое исследование свертывания крови продолжалось в течение 5-ти дней, 2-ое проводилось параллельно в 4-ех пробирках в течение 2-х недель. Кровь постепенно уменьшаясь в количестве, гемолизировалась, но склонность к свертыванию не отмечалась.

Концентрация УШ фактора оказалась несколько выше нормы (170 и 170%). Активность V и VII факторов находилась в пределах нормы (71,4 и

78,5%), число тромбоцитов также выше нормальных цифр (464,460)
 Повышение концентрации У1 фактора и тромбоцитов, по-видимому, носят компенсаторный характер.

Показатели коагулограммы крови больного Н-ва А. 8 лет афибриногенемией и членов его семьи

№	Тесты	Больной Н-в А.		Мать больного Н-ва А. 42 лет	Отец больного Н-в Т. 48 лет	Старший брат больного Н-в М. 9 лет	Старшая сестра больного Н-ва О. 11 лет	Младшая сестра больного Н-ва М. 4 лет
		I Исследование	II Исследование					
1	Время кровотечения (в сек)	48 ч	48 ч					
2	Время свёртывания крови (в мин)	Отсутствует		6,30	4	8	7,50	7,40
3	Концентрация фибриногена (в мг%)	Отсутствует		100	275	250	375	275
4	Активность протромбинового времени (в %)	10 м	10м	70,97	75,85	78,57	78,57	81,48
5	Потребление протромбина (в %)	5	-	-	-	-	-	-
6	Время рекальцификации плазмы (в сек)	12 мин	15 мин	-	-	-	-	-
7	Толерантность плазмы к гепарину (в мин)	48	42	-	-	-	-	-
8	Тромботест (в степенях)	1	1	-	-	-	-	-
9	Концентрация УШ фактора (в %)	170	170	-	-	-	-	-
10	Концентрация У фактора (в %)	-	71,43	-	-	-	-	-
11	Концентрация УП фактора (в %)	-	78,5	-	-	-	-	-
12	Число тромбоцитов (в 1 мм ³ в тыс.)	464,4	-	-	-	-	-	-

У матери больного имеет место резкая фибриногенопения (100мг/%) с незначительной гипопротромбинемией (70,97%) что характерно для

женщин носителей афибриногенемии. При таком дефиците свёртывание

крови остаётся нормальным. Протромбиновое время у отца ниже нормы – 75,85%. (в контрольной группе 91%).

У больного дважды исследовалось образование кровяного тромба по Биггс-Дугласу, в результате образы идентичны. Один из анализов приводится в таблице 5

Из таблицы 6 видно отсутствие нарушения генерации тромбoplastина по сравнению с донором, что свидетельствует об отсутствии процесса нарушения свёртывания крови в первой фазе- фазе образования кровяного тромбoplastина.

Дополнительные исследования показали, что при добавлении тромбина, свёртывание крови и плазмы также отсутствовало, т.е. фибрин не образовался, что указывает на нарушение первой фазы свёртывания крови – фазы образования фибрина.

Таблица № 6

Перекрестный тест генерации тромбoplastина с кровью больного Н-ва А. по Биггс-Дугласу

Испытуемая смесь	Инкубационный период (в мин)			
	1	3	5	7
	Время свортывания субстрата (в сек)			
Плазма донора Сыворотка донора	100	25	13	13
Плазма больного Сыворотка больного	140	16	14	14
Плазма донора Сыворотка больного	110	20	15	15
Плазма больного Сыворотка донора	210	30	20	15

Протромбиновое время после добавления лежалое сыворотки сократилось до 38сек. Против нормы 22 сек, что соответствует 55% протромбиновой активности. На другой день после переливания 180 мл свежей крови больного появился фибриноген в количестве 37,5%.

В результате трёхкратной тромбоэлатиграфической записи нитратной плазмы крови больного (аппаратом ТРОМБ-1) отмечалась только сплошная линия, амплитуда колебаний отсутствовала в течение 65 мин при скорости движения диаграммой бумаги 10 мм/мин, что указывает на отсутствие склонности к образованию фибрина. Все три тромбоэластограммы больного идентичны, одна из них (I) приведена на рис. 9, таблица 7.

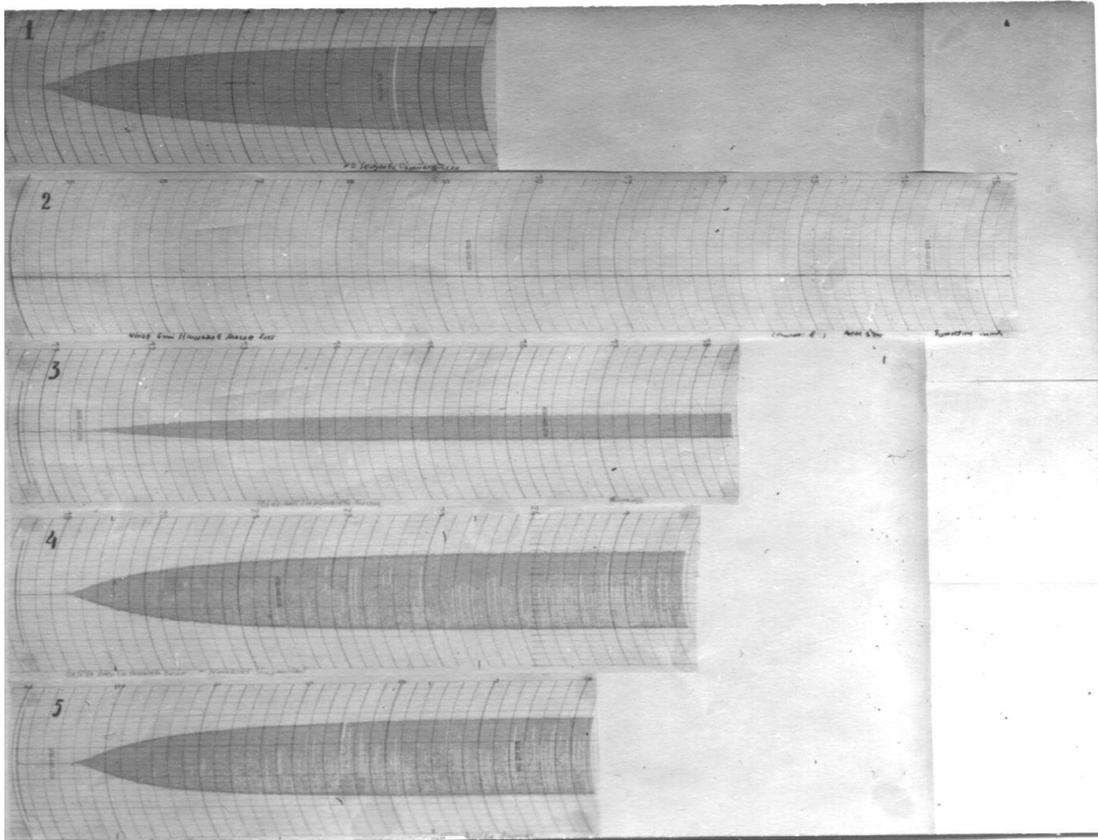


Рис.9. Тромбоэластограммы членов семьи больного Н-ва А. 8 лет афибриногенемией.

ТАБЛИЦА 7

Показатели тромбозластограммы членов семьи больного н-ва а. 8 лет.

Членовсемьи	ПАРАМЕТРЫ ТЭГ							
	R В ММ	K В ММ	t В ММ	S В ММ	T В ММ	ma В ММ	ci	E
Больной Н- ва А	Амплитуда колебаний отсутствовала							
Мать больного	35	280	-	280	315	17	0.054	20.5
Отец больного	35	29	233	262	297	51	0.8	104.1
Старшая сестра больного	35	28	203	231	266	52	0.83	108.3
Младшая сестра больного	27	55	172	229	256	35	0.44	55.5

У матери обнаружено незначительное удлинение времени реакции (R=35мм), резкое удлинение времени образования сгустка фибрина (K=280мм), константы (T=315мм), резкое уменьшение максимальной амплитуды (MA=17мм), индекса коагуляции (Ci=0,054) и эластичности сгустка (E=20,5) по сравнению с контрольной группой, что характерно для фибриногенопении и согласуется с коагулограммой. Как у отца, так и у сестер отмечается незначительное удлинение параметров R, t, и T. Кроме того, имеет место существенное увеличение максимальной амплитуды - MA (51 и 52мм), индекса коагуляции CI (0.8 и 0,83) и эластичности сгустка - E (104 и 108,3), свидетельствует о полноценности фибриногена у них. Как видно родословной, среди мужчин и женщин в предыдущих поколениях ни один человек не страдал кровоточивостью. В четвертом поколении в семье, составшей в родственном браке, (трою родной брат и сестра) из 7 sibсов, в том числе две девочки и пять мальчиков, три мальчика (У – 9, 10, 11) заболели афибриногемией с гипопротромбинемией

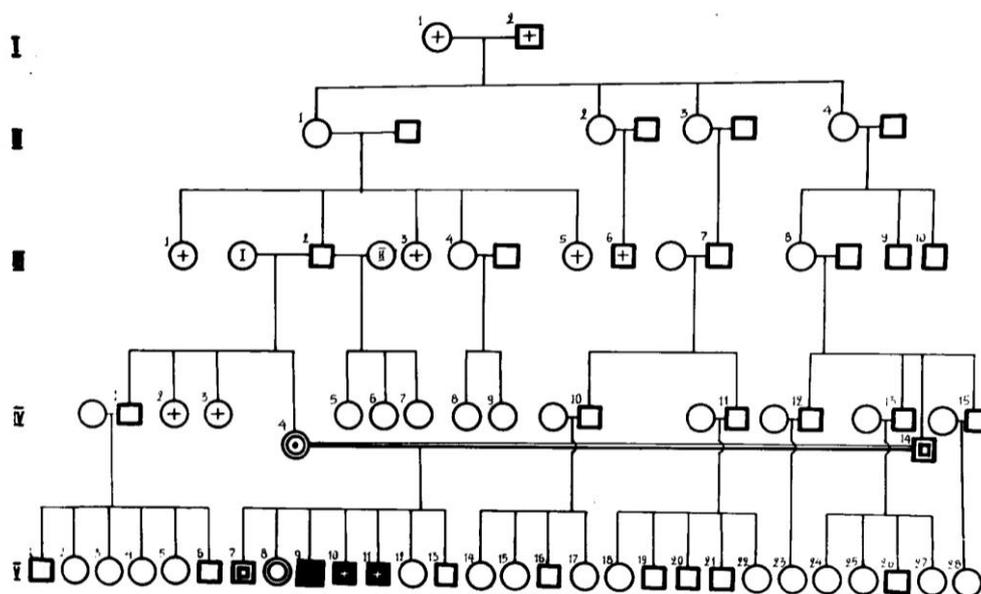


Рис.10. РОДОСЛОВНАЯ СЕМЬИ ПРОБАНДА Н-ВА А., 8 ЛЕТ АФИБРИНОГЕНИМИЕЙ.

I - I и 2, умерли по старости, II - I, 2, 3, 4 и их супруги также умерли по старости. III - I, 3, 5, 6 и высотой 1у- 2, 3, все они умерли в раннем детстве, причину смерти не удалось установить. У - 10 и 11, оба умерли от кровотечения из культи пуповына 4-й день жизни.

Двое из них умерли в неонатальном периоде (V-10 и 11) и третьего (V-9) находился под нашим наблюдением. Здесь четко заметная роль родственного брака между родителями в возникновении болезни, так как заболеваемость среди остальных 21 sibса четвертого поколения (детей братьев и сестер родителей больных) отсутствует.

При врожденных фибриногенрпевнях уровень фибриногена колеблется от 15 до 60 мг% (REVOL, 1955), фибриногенопения клинически протекает без геморрагических проявлений. Для нормального образования сгустка достаточно 20-30 мг% фибриногена, а 60 мг% вполне достаточно для нормального гемостаза (PINNIGER Н. и соавт.1946).

Геморрагический диатез, обусловленный дефицитом протромбина (гипопротромбинемии), подразделяется на первично и вторично врожденную гипопротромбинемии в результате авитаминоза К или поражения печени. В описанном нами редком сочетании заболеваний по всей вероятности болезнь передовалась через мать – гетерозиготную носительницу рецессивного гена, в пользу чего свидетельствует низкая

концентрация фибриногена, тогда как отца, у брата и сестер больного уровень фибриноген в норме.

По отношению концентрация протромбина пробанд оказался гемозиготы, поскольку у матери (70,97%), так как у отца (75,85%) больного протромбиновое время ниже нормальных границ, хотя отклонение и незначительное.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно считать, что больной страдает редкой наследственной формой геморрагического диатеза–врожденной афибриногемией в сочетании гипопротромбинемией.

Диагноз ставят на основании полной несвертываемости крови даже после добавления тромбина или тромбопластина. Биохимические методы показывают либо полное отсутствие фибриногена, либо его ничтожные следы. Прочие тесты: время протромбинового комплекса, потребление протромбина, длительность кровотечения -обычно нормальны. Длительность кровотечения может быть увеличена при более глубоком ранении и повреждении более крупных сосудов. В случае, если кровь в конце концов свертывается (что отмечается при фибриногенопении), то в силу бедности ее фибрином эритроциты, не попавшие в сгусток (так называемая III фракция крови по Данилину), быстро оседают на дне пробирки.

Несколько иное патологическое явление, сопровождающееся кровоточивостью, отмечено у больных, кровь которых содержит фибриноген с молекулярными дефектами. В настоящее время удалось установить до 18 генетических вариантов молекулярной структуры фибриногена у человека (так называемые фибриногены Балтимор, Кливленд, Детройт, Цюрих, Бетесда, Париж и др.).

Лечение: кровоточивость временно устраняется инфузией достаточного количества фибриногена. При этом фибринолитическая система, как правило, сохраняет свою нормальную функцию. Назначают переливания больших количеств свежей крови или введение в вену чистого фибриногена. С целью профилактики кровотечений некоторые авторы рекомендуют вводить периодически фибриноген в минимальных количествах (до 20 мг) при снижении содержания фибриногена ниже 150 мг%. Следует помнить о возможности развития анафилактического шока в связи с повторными вливаниями фибриногена.

Прогноз весьма серьезен. Большинство больных ранее погибали в детстве. В настоящее время в связи с применением более активных методов гемотерапии выживаемость больных возросла. Известны больные, достигшие взрослого состояния, когда проявления кровоточивости смягчаются.

Врожденная недостаточность фибриногена впервые описана Rabc Solomon в 1920 г. Врожденная полная отсутствовали фибриногена в крови

(афибриногенимия в первый описана Салиевым К.К. с соавт 1972 г. среди населения республики Средней Азии.)

Вариабельность в содержании фибриногена в крови больных обусловлена неполным доминированием нормального гена. По-видимому, у гомозигот по этому признаку наблюдается более резкий недостаток или отсутствие в крови фибриногена, в то время как у гетерозигот биосинтез фибриногена в той или иной мере может осуществляться.

Фактора II наследственная недостаточность (гипопротромбинемия). Гипопротромбинемия может проявляться кровотечением из пупочной раны у новорожденных, а также кровотечениями из слизистой оболочки носа, полости рта, желудочно-кишечного тракта. Отмечаются кровоизлияния под кожу и в мышцы и после удаления зуба, останавливаемые повторными переливаниями крови. Следует отметить длительность кровотечений, которые могут продолжаться от нескольких часов до 10-15 дней. Грозным осложнением является кровоизлияние в мозг. Количество тромбоцитов в пределах нормы или слегка снижено, время свертываемости, протромбиновое время и время кровотечения увеличены.

Диагноз ставится на основании использования биохимического или электрофоретического методов определения уровня протромбина в крови. При определении протромбина этими методами было показано, что повышенная кровоточивость отмечается, если уровень протромбина в крови не превышает 5-10% (при средней норме 80-115%). Кровотечения средней степени регистрировались у больных с уровнем содержания протромбина в крови в пределах 10-20% (гомозиготы). У больных гетерозигот содержание протромбина варьирует от 45 до 75%, но у части лиц наблюдаются частые носовые кровотечения и обильные кровотечения после удаления зубов. Анализ этого явления показывает, что в организме этих больных присутствует протромбин с аномальной молекулярной структурой, резко ограничивающей трансформацию протромбина.

Лечение заключается в переливаниях крови, введении очищенных препаратов протромбина и тромбина. Введение протромбина больным вызывает образование специфических антител по отношению к протромбину, которые реагируют также с тромбином. Антитела против протромбина ингибируют превращение протромбина в тромбин и блокируют свертывающую активность тромбина. Поэтому лечение гемотрансфузиями и препаратами протромбина следует проводить только при массивных кровотечениях, угрожающих жизни. При легких кровоизлияниях показано местное и симптоматическое лечение (тромбиновые губки). Инъекции витамина К неэффективны.

Прогноз относительно благоприятный, но осложняется при массивных кровотечениях.

Первое достоверное сообщение о случае наследственной гипопротромбинемии принадлежит Landwehr и др. (1950). Quick и Hussey

(1962) выделили два типа наследственной гипопротромбинемия. Первый тип характеризуется низким содержанием протромбина в крови больных. Степень кровоточивости у больных изходится в зависимости от вариации уровня концентрации протромбина. Такая гипопротромбинемия наследуется как рецессивный признаки следовательно только гомозиготы страдают кровоточивостью, связанной с недостатком биосинтеза протромбина. Второй тип гипопротромбинемии характеризуется нормальным содержанием в крови протромбина, но в нем отсутствует или находится в недостаточном количестве качественно полноценный специфический белок, способный активироваться. Этот тип наследственного дефицита, по утверждению авторов, является доминантным.

Фактора V наследственная недостаточность (гипо-проакцелеринемия, парагемофилия). По течению напоминает гемофилию. Проявляется в раннем детском возрасте, иногда впервые выявляется в процессе ритуального обрезания; чаще дебютирует в возрасте 3 лет носовыми или почечными кровотечениями, экхимозами, гематомами после травмы, тяжелыми кровотечениями в связи с тонзилэктомией, экстракцией зубов и т. п. У девушек в период полового созревания возникают меноррагии. В более легких случаях признаки кровоточивости впервые возникают в зрелом возрасте.

Диагноз парагемофилии ставят на основании сочетания характерных лабораторных тестов: резко выраженного нарушения свертываемости крови и нарушенного потребления протромбина при отчетливом удлинении времени Квика (кардинальное отличие от истинной гемофилии). При этом коагуляционный дефект (в отличие от двух других форм диспротромбии -гипопротромбинемии и гипопротромбинемии) корректируется сернокислым барием и дикумариновой плазмой и не корректируется старой нормальной плазмой. Остальные тесты геморрагического синдрома (длительность кровотечения, количество кровяных пластинок, ретракция сгустка, симптом щипка и др.) нормальны.

В период кровотечений лечение гипоакцелеринемии заключается во введении гемостатических доз свежей донорской крови (плазмы). Коагуляционный дефект, вызванный недостатком фактора V, исправляется немедленно после гемотрансфузии примерно на сутки. Вне кровотечений гемотрансфузии с гемостатической целью могут быть показаны в пред- и послеоперационном периоде, перед наступлением менструаций у женщин, страдающих меноррагиями. Витамин К неэффективен. В среднем период биологического полураспада фактора V равен 36 ч. Сохранение нормального гемостаза у больных после трансфузии препарата фактора V наблюдается до тех пор, пока его концентрация в крови не станет ниже 25% от нормы. Следует учитывать, что на период полураспада фактора V могут оказывать влияние специфические ингибиторы, присутствующие в крови некоторых больных.

Заболевание впервые описано Owren в 1944 г. и названо парагемофилией. Встречается у людей обоего пола и не всегда сопровождается кровоточивостью. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гомозигот, проявляющих тенденцию к кровоточивости, содержание фактора V в крови не превышает 2% от нормы. Гетерозиготы не имеют клинических отклонений от нормы и содержание фактора V обычно достигает 45-65% нормы.

Фактора VII наследственная недостаточность (гипопротромбинемия). Заболевание связано с дефицитом сывороточного ускорителя превращения протромбина в тромбин и характеризуется нарушением свертывания крови. Проявляется у новорожденных кровотечением из пупочной ранки. Кроме того, отмечаются кровотечения из слизистой оболочки носа, полости рта, желудочно-кишечного тракта, подкожные, внутрисуставные и внутримышечные кровоизлияния. Описаны случаи кровоизлияния в мозг. Врожденная недостаточность фактора VII может явиться причиной акушерских и гинекологических кровотечений. Гомозиготное состояние клинически проявляется как геморрагический диатез средней тяжести, несмотря на почти полное отсутствие фактора VII (содержание в крови менее 0,1% от нормы). У гетерозиготных носителей нет клинических проявлений, но обнаруживается сниженное содержание фактора VII в крови, в среднем до 25-65% от нормального уровня.

— Лечение: переливания свежей крови и плазмы (или соответствующих фракций), так как период полураспада фактора VII в организме не превышает 300 мин.

Заболевание описано Alexander и др. в 1951 г. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Гемофилия. Наиболее распространенный тип коагулопатии. Характеризуется спонтанными и посттравматическими геморрагиями, локализующимися наиболее часто в области больших суставов конечностей с последующим развитием анкилозов и деформаций суставов. Иногда геморрагии возникают в желудочно-кишечном тракте, почках, носовой полости и других органах.

Заболевание может проявляться у детей сразу после рождения. Характерными симптомами в этот период являются кровотечения из пупка, на месте инъекций, после микротравм.

Заболевание связано нарушением образования тромбопластина крови детей наследственно обусловленной аномалии в синтезе различных антигемофильных глобинов. В зависимости от того, дефицит какого фактора свертывания крови отмечается у больного, различают 3 вида гемофилии: фактора VIII наследственный дефицит (гемофилия А), фактора IX наследственный дефицит (гемофилия В), фактора XI наследственный дефицит (гемофилия С) и фактора XII наследственный дефицит

(гемофилия Д). Клинико-генетические особенности отдельных форм под соответствующими заголовками.

Гемофилию следует дифференцировать от нарушения свертываемости, обусловленной патологией тромбоцитарного аппарата, а также от геморрагического диатеза, обусловленного дефицитом факторов второй фазы свертывания -превращения протромбина в тромбин. Диагноз гемофилии основывается на характерной картине геморрагического диатеза и, прежде всего, на гемостазных исследованиях: увеличение времени свертывания и рекальцификации, показателя «г» на ТЭГ, снижение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение расхода протромбина. Для уточнения диагноза применяется тромбопластиногенерационный тест (ТГТ), с помощью которого разграничиваются типы гемофилии. Самым точным определением типа и тяжести гемофилии является количественное исследование специфической активности антигемофильных глобулинов VIII, IX, XI факторов.

Прогноз заболевания при своевременном лечении геморрагии благоприятный. Принцип лечения гемофилии состоит в том, чтобы повысить и сохранить на определенном уровне содержание антигемофильных глобулинов: при спонтанных геморрагиях -20%, при значительной гематоме или экстракции зуба -20-40%, при тяжелых кровоизлияниях и хирургических вмешательствах-100-150% активности соответствующего недостающего антигемофильного глобулина. При трансфузионной терапии необходимо строго соблюдать баланс факторов VIII и IX, имея в виду, что период полураспада фактора VIII составляет 10-12 ч, фактора IX-18-36 ч. Количество переливаемого криопреципитата антигемофильного глобулина определяется несколькими критериями: а) уровнем в крови больного, необходимым для создания эффективного гемостаза; б) скоростью вливания соответствующего препарата; в) временем полураспада в крови больного; г) степенью восстановления перелитого дефицитного фактора в организме пациента. Особенности лечения отдельных форм гемофилии изложены в соответствующих разделах.

Гемофилия впервые описана арабским врачом Алзагарави 1100 г., Фордайсом в 1784 г. На семейный характер в первые указал арабский врач из Кардовы Алза Гаравы в 1100 г, Фордейс в 1784 г. Немецкий врач Шонлейн в 1820 г подробно описал и назвал гемофилия.

Фактора VIII наследственный дефицит (гемофилия А). Наиболее часто встречающийся тип гемофилии, обусловленный дефицитом антигемофильного глобулина (АГГ или фактор VIII). В настоящее время принято считать, что у здоровых людей АГГ встречается в двух формах: неактивной (профактор VIII) и активной. Они находятся в состоянии постоянного нестабильного равновесия. При гемофилии А имеется нормальное количество профактора, но его превращение в активный фактор VIII ингибировано.

Клинические проявления и общие принципы лечения см. в разделе Гемофилия. Лечение гемофилии А в зависимости от состояния больного проводится несколькими путями. Средняя доза свежей крови для взрослого составляет 20-30 мл/кг веса в день. Предпочтительнее переливание свежей, свежемороженой или свежелиофилизированной плазмы в дозе 10-15 мл/кг массы в день либо лечение введение концентрированных препаратов АГГ. Одним из них является криопреципитат, активность которого 4-9 Е АГГ/мл (то есть 400-900% концентрации АГГ). Лечение криопреципитатом начинают с дозы 1 Е на 3-6 кг массы с интервалом 12 ч при скорости введения 10-15 мл/мин. Затем доза снижается до 1 Е на 6-12 кг массы. Применяют также глициновую фракцию АА. Наряду с гемостатическими средствами применяют также антифибринолитические средства (эпсилонаминокапроновая кислота), глюкокортикоиды. В пред- и послеоперационные периоды под лабораторным контролем вводят концентраты с интервалом 6-12 ч, антибиотики, преднизолон, анти-фибринолитики; местно -давящие повязки с желатиной, тромбиновыми препаратами, фибриногеном, рептилазой и другие. В последние годы появились новые препараты для гемофилия А октанат VIII-стабилизированный и IX-октагам факторы. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой.

Фактора IX наследственный дефицит (гемофилия в, кристмаса болезнь). Встречается в 9-10 раз реже гемофилии А. Тяжесть заболевания оценивается степенью снижения уровня фактора IX в крови. Активность фактора менее 1% от нормы соответствует тяжелой форме болезни, 1 - 10% -среднетяжелой, 10-25% -легкой, 25-30% -латентной.

Клинические проявления, дифференциальный диагноз см. Гемофилия.

Таблица8.

Частота заболеваемости гемофилией в зависимости от национальности больных

Заболеваемость	Узбеки	Русские	Киргизы	Татары
на 100 000 население	2,23	2,1	1,5	1,47

Из таблицы 8 видно, что сравнительно небольшое увеличение частоты заболеваемости отмечается среди популяции узбеков (2,23), по сравнению с другими этническими группами населения Ферганской долины, что связано с общим количеством населения.

Клинико лабораторные исследования у больных гемофилией

Несмотря на врожденное отсутствие или дефицит антигемофильных глобулинов (VIII, IX и XI факторов) у больных гемофилией, заболевание

далеко не всегда проявляет себя сразу же после рождения или в грудном возрасте.

Абезгауз А.М. (1963) указывает на относительно редкую угрожающих кровотечений у детей, больных гемофилией в грудном возрасте, поскольку в молоке матери содержатся достаточная концентрация активной тромбокиназы и гормонов, которые возможно и корректируют дефект свёртывания крови.

Данные о первичном проявлении гемофилии в различные возрастные периоды представлены в таблице 8.

Из таблица 9 видно, что первые проявления заболевания среди больных гемофилией в возрасте до I года составляют 14 (32,6%); от I до 2 лет - 16 (37,2%); от 3 до 5 лет - 9 (21%); от 6 до 10 лет - 2 (4,6%) и II лет и старше - 2 (4,6%) больных. Вдвух последних групп больных заболевание протекало в скрытой форме, и проявление- гемофилии имело место в возрасте 18 лет.

Проявление заболевания у обследованных нами больных гемофилией в основном падает на группы детей в возрасте до 5 лет: 39 больных из 43-х, что составляет 90,8%. Из них в возрасте до 2-х лет составляет 30 (69,8%) больных, что совпадает с началом периода ходьбы детей и связанные с ней травмы, как способствующей фактор в проявлении гемофилии.

Таблица 9.

Первичные проявления заболевания гемофилии в различных возрастные периоды (в абсолютных числах)

Типы гемофилии	Возрастные группы					Общие количество
	До 1 года	От 1 до 2 лет	От 3 до 5 лет	От 6 до 10 лет	11 лет и старше	
Гемофилия А	10	14	?	1	1	33
Гемофилия В	4	2	1	1	1	9
Гемофилия С	-	-	1	-	-	1

Проявление заболевания с возрастом уменьшается, так, в возрасте 6 лет и старше больных составляет 4 (8,6%), из них с наиболее поздним проявлением гемофилии в двух случаях в возрасте 18 лет, у которых заболевание протекало скрыто, что подтверждается следующими данными. Тщательный опрос больных показывает, что у одного из них, больного О-в В., 31 год, явления геморрагических симптомов до 18 лет не имели место, даже после небольших порезов, поэтому

гемофилия не была своевременно диагностирована и больной после прохождения медицинской комиссии со всеми специалистами врачей был зачислен в ряды Советской Армии. Заболевание проявилось после 6 месяцев военной службы бурным началом в виде массивного кровоизлияния в обоих коленных суставах, и больной был демобилизован из рядов Советской Армии с диагнозом гемофилии. С тех пор у него обострения гемофилии участились и сопровождались повторными кровоизлияниями в крупных суставах верхних и нижних конечностей. В результате частых обострений и многократных кровоизлияний у больного наступила деформация и полный анкилоз правого коленного, локтевого и плечевых суставов с последующей атрофией мышц (см фото больного О-в В). Старший брат больного умер в возрасте 10 лет от кровотечения в области переносицы в результате небольшой травмы - упал на гвоздь, а младший брат умер в возрасте 12 лет от кишечного кровотечения, дядя больного по матери также страдал гемофилией,

У больного О-в В имеются удлинение времени свёртывания крови (156 мин), рекальцификация плазмы (433 сек), толерантность плазмы к гепарину (37 мин), низкая степень тромботеста (1 ст потребления протромбина) (15%). Остальные показатели указаны, таблице 10,



Фото 10 больной О-в В., 31 год

гемофилии В с поражением всех крупных суставов верхних и нижних конечности

Таблица 10.

Коагулограммы больных О-ва В. и М-ва Р.

Фамилия , Имя больных	Время свёртывания крови (в мин)	Время рекальцификации (в сек)	Тромботест в степенях	Толерантности к гепарину (в мин)	Потребленный протромбин (в %)	Концентрация УШ фактора (в %)	Активность протромбинового времени (в %)	Концентрации У фактора (в %)	Концентрации фибриногена (в мг %)	Количества тромбоцитов (в тыс.)	Время кровотечения (в сек)
О-в В.	136	433	I	37	15	60%	100	-	200	300,2	51
М-в Р.	34	140	IV	21,5	73	24	95,65	88	250	-	120

Форма гемофилии была установлена с помощью теста генерации тромбопластина по Биггс-Дугласу и с пробой по И Тодорову, которые приведены в таблицах 10.

Из приведенных данных ТГТ видно, что имеющиеся нарушения генерации тромбопластина у больного «корректируется сывороткой донора» Удлинение времени рекальцификации плазмы больного О-в В появляется со свежесформированной плазмой и отстоявшейся сывороткой донора, а с BaSO₄ - плазмой донора время рекальцификации остается также удлиненным, что указывает на отсутствие IX фактора.

Таким образом, анамнестические, клинические и лабораторные исследования подтвердили наличие у больного О-в В. гемофилии В.

Таблица 11.

Перекрестный тест генерации тромбопластина с кровью больного О-в В

Испытуемая смесь	Инкубационный период (в мин)			
	1	3	5	7
	Время свортывания субстрата (в сек)			
Плазма донора Сыворотка донора	57	15	13	14
Плазма больного Сыворотка больного	50	30	28	28
Плазма донора Сыворотка больного	56	31	29	31
Плазма больного Сыворотка донора	80	25	14	12

Таблица 12.

Проба по И. Тодорову в плазмой больных О-ва В. и М-ва Р.

Фамилия, Имя больного	Время рекальцификации (в сек)			
	Исследуемая плазма без корректирующих компонентов	С корректирующими компонентам		
		Свеже- нормальная плазма донора (V, VII, VIII, IX, X, XI, XII)	BaSO ₄ плазма донора (VIII, XI, XII)	Отстоящаяся сыворотка донора (VII, IX, X, XI, XII)
О-в В.	285	108	372	110
М-в Р.	140	155	103	53

Здесь представляет большой интерес, что у больного О-в В несмотря на врожденный дефицит VIII, IX факторов свертывания крови до 18 лет отсутствовали каких либо клинических симптомы заболевания т.е. скрытого течения гемофилия остается загадочно, поскольку после в

течение 1-2 года он стал инвалидом 2-й группы из-за грубого нарушения функции почти все крупные суставы верхних и нижних конечности (см. фото10 больного О-в 31 лет).

Лечение гемофилии В проводится вливанием крови, плазмы, сыворотки, криопреципитата. При этом следует иметь в виду, что фактор IX имеется и в сыворотке и не исчерпывается при свертывании, а период полураспада его составляет 18-36 ч. Поэтому при геморрагиях вводят по 1 л сыворотки с интервалом 48-72 ч.

Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой.

Фактора X наследственная недостаточность (Стюарта- Прауэр болезнь). Врожденная форма геморрагического диатеза, названная по имени двух первых исследованных больных, у которых был выявлен дефицит фактора X (тромботропина, аутопротромбина III, аутопротромбина C).

Болезнь характеризуется кровотечениями, возникающими в связи с травмами, экстракцией зубов и т. п. Наблюдаются также «спонтанные» кровотечения из слизистых оболочек (носовые, маточные и др.) и кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку, мышцы, суставы. Гемартрозы не характерны. Заболевание выявляется обычно в раннем детском или молодом возрасте. Кровоточивость, связанная с дефицитом фактора Стюарта-Прауэр, наблюдается в равной степени у лиц обоего пола, однако в наиболее выраженной форме она встречается у молодых девушек в виде профузных, опасных для жизни маточных (менструальных) кровотечений. С возрастом явления кровоточивости смягчаются. Хотя не существует строгого соответствия между степенью кровоточивости и удлинением протромбинового времени, все же наиболее резкое снижение почти до полного исчезновения содержания в крови фактора Стюарта-Прауэр -отмечается при обострениях болезни.

Свертывание крови при болезни Стюарта-Прауэр нарушено в основном за счет удлинения времени Квика. В отличие от других форм кровоточивости, связанных с нарушением свертывания крови в I фазе (фаза тромбопластинообразования) потребление протромбина и время рекальцификации плазмы нормальны или нарушены не резко. Содержание всех факторов свертывания крови (кроме X) нормально. От других диспротромби болезнь Стюарта-Прауэр отличается тем, что дефект свертывания во II фазе (фаза тромбинообразования) нормализуется при добавлении нормальной сыворотки (в отличие от дефицита фактора V) или плазмы больных гипопроконвертинемией. Дифференциально-диагностическим отличим болезни Стюарта-Прауэр от врожденной гипопроконвертинемии является также отсутствие нормализации протромбинового времени при замене тканевого тромбопластина змеиным ядом гадюки Рассела или среднеазиатской гюрзы (при гипоконвертинемии змеиный яд компенсирует дефект свертывания).

Лечение: в период кровотечений показаны массивные переливания цельной крови или плазмы. При наружных кровотечениях применяются местные средства-апликации сухого тромбина, тампонада. При неукротимых маточных кровотечениях могут возникнуть показания к срочной операции -ампутации матки. Применяются также комбинированные препараты, содержащие факторы II, VII, IX, X и XI-стабилизированный фактор октагом адсорбированные на сульфате бария или на ДЭАЭ-целлюлоза. Такие препараты содержат большое количество протромбина и фактора X. В растворах, готовых к употреблению, протромбин и фактор X сохраняются в первоначальной концентрации в течение 3 нед при 4° С.

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Описана Graham и др. и Teller и др. в 1956 Г.

Фактора XI наследственный дефицит (гемофилия С, болезнь Розенталя). Фактор XI является плазменным предшественником тромбопластина. Клинические проявления его дефицита похожи на гемофилию (см.), но кровоизлияния проявляются преимущественно на коже и слизистых. Гемофилию С от гемофилии Д дифференцируют сравнением времени свертывания крови в силиконизированной и несиликонизированной пробирке, так как при отсутствии фактора XII (гемофилия Д) не наблюдается контактного активирования.

Лечение гемофилии С проводят переливанием свежей плазмы или криопреципитата 3 раза в неделю, поскольку период полураспада фактора XI в организме составляет 50-84 ч. Разовая доза плазмы для взрослого составляет 20 мл/кг массы. Доза криопреципитата рассчитывается, исходя из того, что его единица представляет собой продукт, полученный из 250 мл плазмы.

Тип наследования аутосомно-доминантный.

Фактора XII наследственный дефицит (гемофилия Д, Хагемана болезнь). Коагуляционный дефект при этой форме заболевания проявляется редко (при больших травмах и операциях). Дифференциальный диагноз и лечение см. в разделах Гемофилия и Фактора XI наследственный дефицит.

Тип наследования аутосомно-доминантный.

Фактора XIII наследственная недостаточность (Лаки-Лорана-Фактора дефицит, фибриностабилизирующего фактора дефицит. фибриназы дефицит, фибринолигазы дефицит). Кровотечения из пупочной раны проявляются сразу после рождения ребенка. В последующем ссадины или раны, за исключением уколов, сопровождаются кровотечениями, продолжающимися неделями, Наблюдается образование гематом с часто возвращающимися кровотечениями из мест повреждения тканей, несмотря на плотные повязки. Сгустки крови очень слабые, что и приводит возникновению повторных кровотечений. После прекращения

кровотечения, раны зарастают медленно (в течение недель) с образованием очень скудной грануляционной ткани. В результате возникает обширный рубец, стягивающий поверхность раны.

Лабораторный анализ показывает, что у больных отсутствуют какие либо отклонения от нормы во «внутренней» и «внешней» свертывающей и фибринолитической системах. Однако фибриновый сгусток, полученный путем рекальцификации плазмы, растворим в 5 М растворе мочевины (в норме фибриновый сгусток не растворяется в 5 М растворе мочевины), то есть патология обусловлена отсутствием в крови фактора XIII, необходимого для стабилизации фибрина.

Разработаны два варианта лечебных мероприятий: трансфузии донорской крови или плазмы и внутривенное введение криопреципитата плазмы человека, содержащего фактор XIII. Успешно используются препараты фибриногена, неочищенные от присутствия фактора XIII. Можно вводить криопреципитат, рекомендованный для введения в кровь больным гемофилией А. Этот препарат содержит фактор XIII. Временное неспецифическое действие на кровоточивость могут оказывать преднизолон и ЭАКК.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Duckert и др. в 1960 г.

Целиакия (Ги-Гертера-Гейбнера болезнь). Гематологические нарушения: железодефицитная и витамин В₁₂дефицитная анемия, удлинение протромбинового времени. Характеризуется мальабсорбцией, нарушением структуры тонкого кишечника и непереносимостью белка клейковины пшеницы и ржи -глюадины. Клинически различают 3 формы заболевания: детскую целиакию, нейтропическую спру взрослых, глиадин-индуцируемую энтеропатию.

В большинстве случаев целиакия проявляется кишечным синдромом мальабсорбции с диареей, потерей массы, стеатореей, повышенной экскрецией с калом азота. Патогенетически эти симптомы обусловлены нарушением абсорбции воды, жиров, углеводов и белков в тонком кишечнике. В сочетании с мальабсорбцией или без нее могут наблюдаться также отеки и вторичная аменорея вследствие гипольбуминемии, глоссит, хейлоз, периферическая нейропатия и анемия вследствие дефицита железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты и других витаминов, а также гипокалиемии; тонические судороги, периодические приступы оцепенения и парестезии вследствие нарушения всасывания кальция и магния (гипокальциемия, гипомagneзиемия); геморрагический синдром с

удлинением протромбинового времени вследствие нарушения абсорбции витамина К; боли в костях с остеопорозом и остеомалацией, обусловленные нарушением всасывания белка и кальция.

При биопсии тонкого кишечника обнаруживают сглаженность ворсинок с одновременным удлинением крипт, воспалительную инфильтрацию *lamina propria*.

В отношении патогенеза поражения кишечника существуют 2 теории: теория отсутствия специфической пептидазы, приводящего к токсическому накоплению глиадина или его продуктов; теория иммунологической гиперчувствительности слизистой кишечника, подтверждающаяся в частности обнаружением антител к глиадину в сыворотке крови больных.

В случаях атипичного течения заболевания диагностике может способствовать провокационная нагрузка глиадином (30-50 г), вызывающая или усиливающая синдром мальабсорбции.

Лечение состоит в назначении диеты, не содержащей продуктов пшеницы и ржи; некоторый положительный эффект в острый период может быть получен от применения кортикостероидов.

Предполагается, что заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и разной экспрессивностью.

Цистатионинурия. Гематологические нарушения: тромбопения, анемия. Может клинически не проявляться и быть вариантом нормы либо проявляется в раннем возрасте задержкой нервно-психического развития, гипотрофией, в некоторых случаях - тромбопенией, анемией и образованием мочевых конкрементов. В дальнейшем наблюдаются задержка психического развития ребенка, судороги. Экскреция цистатионина с мочой возрастает до 400-500 мг в сутки (в норме лишь следы). После нагрузки метионином выведение цистатионина резко возрастает и, наоборот, уменьшается при введении витамина В₆ (пиридоксина). При биохимическом исследовании цистатионин обнаруживается также в плазме крови и ликворе.

Цистатионин - промежуточный продукт обмена метионина - в норме расщепляется под влиянием цистатиониназы на цистеин и гомосерин. При снижении активности данного фермента метаболизм цистатионина нарушается, накопление его в тканях приводит к их поражению, причем особенно чувствительной оказывается нервная система. Установлено, что коэнзимом цистатиониназы является пиридоксальфосфат; при цистатионинурии активность фермента нарушена вследствие

отсутствия способности белковой молекулы апоэнзима связываться с коэнзимом.

При постановке диагноза необходимо исключить заболевание печени, найробластому и недостаток витамина В₆, при которых цистатионинурия бывает как симптом.

Лечение: диета с исключением продуктов, содержащих метионин (творог, рыба, грибы), а также применение пиридоксина (гидрохлорида) в дозе до 100мг в сутки. Прогноз при отсутствии лечения неблагоприятный.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Harris и др 1959 г.

Швахмана синдром. Гематологические нарушения: панцитопения. Характеризуется недостаточностью поджелудочной железы, симптомы которой напоминают муковисцидоз, но без изменения электролитного состава потовой жидкости. В отличие от муковисцидоза отсутствуют также респираторные нарушения. Панкреатическая недостаточность при этом синдроме сочетается с дисфункцией костного мозга, проявляющейся панцитопенией.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание описано Schwachman в 1964 г.

Эозинофилов чрезмерная сегментация ядер врожденная. Заключается в том, что ядра эозинофилов состоят преимущественно из 3 сегментов, тогда как нормальные эозинофилы имеют обычно ядро из 2 сегментов. Аномалия ядер эозинофилов не дает клинических симптомов.

Встречается семейно и наследуется, вероятно, как доминантный признак. В одной из семей с этой врожденной аномалией как дополнительный признак отмечалась сегментация ядер моноцитов. Описана Undritz в 1950 г.

Эритроцитоз семейный, обусловленный присутствием аномальных гемоглобинов. Характеризуется повышением числа эритроцитов в периферической крови. Повышен также уровень гемоглобина и гематокрит. Заболевание может проявляться цианозом и склонностью к тромбозам.

В основе заболевания лежит присутствие одного из вариантов аномальных гемоглобинов, обладающих повышенным сродством к кислороду и, следовательно, с трудом отдающих кислород тканям. Эритроцитоз обусловлен повышенной выработкой эритропоэтинов в ответ на тканевую гипоксию.

В настоящее время расшифрована структура около 20 аномальных вариантов гемоглобина, в которых аминокислотные замещения привели к повышению сродства к кислороду. Это свойство определяется по кривой диссоциации оксигемоглобина.

Некоторые из таких гемоглобинов обладают также измененной электрофоретической активностью. Лечебные мероприятия сводятся, к профилактике тромбообразования. Аномальные формы гемоглобина с повышенным сродством к кислороду наследуются кодоминантно. Заболевание описано Кноск и Githens в 1960 г. под названием «эритроцитоз семейный первичный».

Цели и задачи медико-генетического консультирования при наследственных заболеваниях крови. Диагностика, лечения и профилактика наследственных заболеваний крови заключается в основном в организации и проведении медико-генетического консультирования больных, членов его семьи. В плане профилактики талассемии и талассемических синдромов заключается запретит в законодательно порядке вступление в брак при обнаружении одновременно у жениха и невесты носительства гена талассемии, талассемических синдромов и энзимопатии эритроцитов.

Внастоящее время при всех наследственных заболеваниях кроветворной системы (НЗК) единственной превентивной мерой является генетическое консультирование и предварительный диагноз с элиминацией пораженных гомозиготных плодов. Лечение НЗК остается симптоматическим и несовершенным. В таких случаях возникает необходимость многократных трансфузии гемокомпонентной терапии при которой, возникает опасность гемосидероза и связанных с ним осложнений.

Генетическая консультация при наследственных заболеваниях крови это вид врачебной помощи семьям пациентов с выявленным дефектом гемопоэза. Врач гематолог - генетик должен помочь им осознать серьезность ожидаемых расстройств, понять особенности их развития, ознакомить с возможностями терапевтической коррекции данного заболевания с тем, чтобы они в создавшейся ситуации могли принять решение, наиболее отвечающее целям и задачам семьи и общества, учитывая при этом также всевозможные этические, нравственные убеждения.

Конечная цель медико-генетического консультирования - установление степени генетического риска в обследуемой семье и разъяснение смысла медико-генетического заключения. Точность прогноза зависит от точности клинико-генетического диагноза, тщательности и объективности генеалогического исследования.

Генетический риск при наследственных эритроцитопатиях - это вероятность появления у обратившегося к врачу и его родственников определенной аномалии гемоглобина и эритроцита. Величина генетического риска определяется путем теоретиче-

ских расчетов, основанных на генетических закономерностях. Генетический риск, не превышающий 0%, расценивается как низкий, 10-20%-повышенной степени, с 20% и выше -как высокий.

С генетической точки зрения можно пренебречь низким риском и не считать его противопоказанием к дальнейшему деторождению даже тогда, когда нет возможностей проведения пренатальной диагностики в связи с предполагаемой аномалией. Риск средней степени расценивается как противопоказание к деторождению, то есть как показание к прерыванию беременности, если семья не хочет подвергаться риску. Семье всегда представляется свободный выбор и право самостоятельно решить этот вопрос.

Наиболее часто в генетическую консультацию обращаются практически здоровые родители, у которых неожиданно родился больной наследственной болезнью крови анемией ребенок. Рождение больного ребенка с неблагоприятным прогнозом относительно жизни должно служить основанием для незамедлительных совместных действий гинеколога, педиатра-гематолога и генетика.

В браке между родственниками учащается рождение детей с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Естественно, это объясняется тем, что среди родственников чаще встречаются гетерозиготные носители одного и того же рецессивного гена, полученного от общего предка.

Врач-консультант всегда учитывает все мотивы, руководящие людьми, помогает супругам в оценке ситуации с тем расчетом, что в дальнейшем каждая семья самостоятельно примет наиболее приемлемое решение, чтобы рождались здоровые дети.

Следует отметить, что, несмотря на современные блестящие успехи гематологии, до последнего времени лечение наследственных болезни крови, как и других наследственно-обусловленных заболеваний, носит симптоматический и заместительный характер.

Принятый в настоящее время в ряде стран мира (США, России, Англия и др.) гипертрансфузионный режим с раннего детства, применение ударного курса лечения переливаниями крови и ее компонентов приводит к улучшению общего состояния и активности больного, его роста, регрессии костных деформаций и т. д.

Опасные осложнения гипертрансфузии, связанные с железом, могут быть предупреждены хелатерапией (десферал и др.). Трансплантация костного мозга широко не применяется в ле-

чении талассемии из-за трудности подбора иммуносовместимых доноров и реципиентов. Некоторый терапевтический эффект при талассемии дает оперативное лечение, связанное со спленэктомией

Прогноз больных большой талассемией остается неблагоприятным, так как даже при совместной гипертрансфузионной терапии с применением десферала и цитофереза больные умирают от осложнений, в том числе гемосидероза сердца. В перспективе большие надежды возлагаются на разработку пересадки «здоровых» глобиновых генов.

Легче провести профилактическое предупреждение рождения больных ребенок наследственными заболеваниями крови путем организации широкая пропаганде цели и задачи медико-генетического консультирования среди населения, чем лечить больных детей после рождения.

Здесь основная задача которой - не только определение прогноза потомства в тех или других видах брака, но и активная профилактика гомозиготных и компаундных состояний, что возможно только при добрых консультациях.

Новым этапом в консультации при наследственных эритроцитопатии следует считать внедрение амниоцентеза как метода внутриутробной диагностики талассемии, аномальных гемоглобинов и дефицита активности Г-6-ФДГ эритроцитов. Таким образом, в настоящее время необходимо перейти от констатации наличия эритроцитопатий в той или иной регионах республике к активной профилактике и лечению их. Медико-генетическое консультирование - главный и единственный путь в профилактики наследственных заболеваний крови кроветворной системы среди основных популяций населения республике.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукодиров К.М., Шуваев В.А., Мартинкевич И.С. и др. Эссенциальная тромбоцитемия десятилетний анализ результатов Диагностики и лечения на популяционном уровне жур. Вестник гематологии Санкт. Петербург 2014 том.2.с.86.
2. Андреева А. П., Дмитриева М. Г., Левина А. А. и др. Молекулярные основы нарушения функциональных свойств гемоглобина у больных энзимопенической метгемоглобинемией. -Докл. АН СССР, 1977, т. 235, № 6, с. 1441-1443.
3. Блажиевич И.А., Поспелова Т.И., Ходыкина Е.Н. О диагностике наследственной гематогенной тромбофилии Вестник гематологии 2014 №2 с. 101.
4. Гаркавцева Р.Ф. Гемоглобинопатии E и сочетание ее с бетаталассемие в Таджикский ССР генетика 1977 №2. с. 161-163.
5. Дервиз Г. В. Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия. Клин.мед., 1977, № 5, с. 8-15
6. Дервиз Г. В., Кимерал Р. Э. Случай врожденной метгемоглобинемий. Пробл. гематол., 1967, № 12, с. 37-41.
7. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. - Л.: Медицина, 1968.
8. Каримов Х.Я., Шевченко О.И. Возбудители бактериемии у детей с острыми лейкозами в Узбекистане. Вестник гематологии, 2014 №2.с31.
9. Поспелова Т.И., Салдатова Г.С., Агеева Т.А. и др. Программа реабилитации больных гемобластомами. Вестник гематологии, 2014, №2.с.55-56.
10. Салиев К.К., Токарев Ю.Н. и др. Семья тремя гомозиготными больными наследственной энзимопенической метгемоглобинемии в узбекской популяции г.Андижана. Жур. гематолог и трансфузиология 1981 №11 с ст. 49-51
11. Салиев К.К. Важнейшие наследственные эритроцитопатией среди населения Средней Азии. Ленинград 1987. Автореферат докторской диссертация.
12. Кассерский И.А., Алексеев Г.А.. Руководство по клинической гематологии. 1970
13. Токарев Ю. Н. Диагностика и лечение метгемоглобинемий. - Тер. арх., 1979, № 9, с. 79-82.
14. Токарев Ю. Н.Беляев В. В., Скачилова Н. Н. и др. Семья больных с наследственной гемоглобинемией. Пробл. гематол., 1980, № 9, с. 55-58.
15. Токарев Ю. Н., Файнштейн Ф. Э., Алексеев Г. А., Дервиз Г. В. Гемолитические анемии и метгемоглобинемия. -В кн.: Проблемы гематологии и трансфузиологии. М., 1976, т. 2, с. 112-128.
16. Челишева Е.Ю. Галайко М.В., Колошейнова Т.И., и др. Тактике введения больных хроническим миелолейкозом во время беременности. Вестник гематологии Санкт Петербург 2014, том

Х.№2 с.77.

17. Уланова Р.В., Сравнительная оценке мутагенной активности некоторых пестицидов. Доклад Академия наук Уз.ССР.1990.с.53-54.
18. Юданова Л.А. Пестициды в окружающей. Аналитический обзор Ан.СССР СОГПНТБ новосибирск.1989.с.130-137.
19. Arnold H., Botcher H. W., Hufnagel D. et al. Hereditary Methaemoglobinemia due to methemoglobin reductase deficiency in erythrocytes and leukocytes with out neurological symptoms. Paris. -In: International Congress Haematology, 1978, vol. 11, p. 752-755.
20. Bunn H. F., Drysdale J. W. Separation of partially oxidized hemoglobin. - Biochim. Biophys. Acta, 1971, vol. 229, p. 51-54.
21. Gonzalez R., Estrada AL, Wade M. et al. Heterogeneity of hereditary methaemoglobinemia: A study of 4 Cuban families with HADH-Methemoglobin Reductase deficiency including a new variant (Santiago de Cuba variant).-Scand. J. Haematol., 1978, vol. 20, p. 385-389.
22. Hegesh E., Calmanorici N., Avron M. New method for determining ferrihemoglobin reductase (NADH-methemoglobin reductase) in erythrocytes. J. Lab. clin. Med., 1968, vol. 72, p. 339-340.
23. Hegesh E., Calmanovici N., Lupo M. et al. The diaphorase bands of human erythrocyte. - J. Lab. clin. Med., 1971, vol. 77, p. 859-866.
24. Hirano T., Matsuki K., Tanishima M. et al. Congenital methaemoglobinaemia due to NADH-methaemoglobin reductase deficiency. Brit. J. Haematol., 1981, vol. 47, p. 353-359.
25. Hopkinson D. A., Corney G., Cook P. Y. L. et al. Genetically determined electrophoretic variants of human red-cell NADH-diaphorase. -Ann. Hum. Genet. (London), 1970, vol. 34, p. 0-8.
26. Hultquest D. E. Methemoglobin reduction system of erythrocytes. -In: Methods in Enzymology. New York, 1978;" vol. 52, part C, p. 463-473.
27. Hultquist D. E., Passon P. G. Catalysis of methemoglobin reduction of erythrocyte cytochrome-B₅ and cytochrome-B₅ reductase. -Nature New Biology, 1971, vol. 229, p. 252-254.
28. Jaffe E. R. Methaemoglobinaemia. Clin. Haematology, 1981, vol. 10, N. 1, p. 99-122.
29. Kaplan J. C., Chirouse M. Therapy of recessive congenital methemoglobinemia by oral riboflavine. Lancet, 1978, vol. 2, p. 1043-1045.
30. Leroux A., Junien C, Kaplan J. C. et al. Generalised deficiency of cytochrome reductase in congenital Methaemoglobinemia with mental retardation. -Nature (London), 1975, vol. 258, p. 619-620.
31. Mast A., Milo R., Junien C. et al. Congenital Enzymopenic Methaemoglobinaemia. -Acta Haemat, 1976, vol. 56, p. 174-182.
32. Matsuki T., Yubisui T., Tomoda A. et al. Acceleration of methaemoglobin reduction by riboflavin in human erythrocytes. Brit. J. Haematol., 1978, vol. 39, p. 523-528.
33. Passon P. C, Reed D. W., Hiltquist D. E. Soluble cytochrome b₅ from human erythrocytes. - Biochim. Biophys. Acta, 1972, vol. 275, p. 51-61.

34. Sass M. D., Caruso C. I., Axelrod D. R. Accumulation of methylene blue by π , metabolizing erythrocytes. *J. Lab. clin. Med.*, 1967, vol. 69, p. 447-449.
35. Scott E. M. The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia-*J. Clin. Invest.*, 1980, vol.39, p.1176-1179.
36. Sonnet J., Noyette J. P. Gel isoelectric focusing of fetal and adult hemoglobin M Iwate. *Science Tools*, 1971, vol. 18, p. 12-15. V
37. Stavetn P., Stromme J., Lorkin P. A. et al. Haemoglobin M Saskatoon with slight Constant haemolysis markedly increased by sulphonarriides. - *Scand. J. Haematol.*, 1972, vol. 9, p. 566-572. J
38. Stamatoyannopoulos G., Nute P. E., Giblett E. et al. Haemoglobin M Hyde Park occurring as a fresh mutation: diagnostic, structural and genetic considerations. - *J. Med. Genetics*, 1976, vol. 13, p. 142-147.
39. Yubisui T., Matsuki T., Tanishima K. et al. NADPH-flavin reductase in human erythrocytes and the reduction in human erythrocytes and the reduction of methemoglobin through flavin by the enzyme. - *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1977, vol. 76, p. 174-176

СОДЕРЖАНИЕ

1. Анемия гемолитическая (талассемия, Кули болезнь) средиземноморская миценовидная лепто-цитарная рьетти-греппи-микели болезнь).....	7
2. Талассемии талассемический синдромы. Введение	9
3. Классификация талассемических синдромов.....	10
4. α -талассемии.....	12
5. Патофизиология α -талассемией.....	13
6. Клиника основных форм α -талассемии.....	14
7. Гемоглобинопатия H.....	15
8. β -Талассемические синдромы.....	15
9. Генетическая гетерогенность синдромов β -талассемии.....	15
10. Гемоглобинопатия, обусловленная Hb Lepore.....	16
11. Синтез глобиновых цепей при β -талассемических синдромах.....	16
12. Патофизиология большой формы β -талассемии.....	17
13. Клинические формы талассемии.....	19
14. Промежуточная форма (thalassemia intermedia).....	30
15. Малая форма (thalassemia minor).....	34
16. Минимальная форма (thalassemia minima).....	37
17. Лабораторная диагностика.....	37
18. Лабораторный дифференциальный диагноз.....	38
19. Исползованные литературы.....	45
20. Наследственная метгемоглобиномия классификация метгемоглобинемии.	49
21. Наследственная ферментопеническая метгемоглобинемия (НФМ).....	49
22. Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (НЭМ–НФМ)...	52
23. Наследственная недостаточность Г-6-ФДГ эритроцитов в сочетании с β -талассемией.....	58
24. Токсическая метгемоглобинемия.....	62
25. Лечение метгемоглобинемии.....	62
26. Наследственные M-гемоглобинопатии Hb D, E, SD	64
27. Компаудный состояние гемоглобинопатии S и D.....	67
28. Дифференциальная диагностика метгемоглобинемии.....	65
29. Молекулярная генетика гемоглобинопатии: современные достижения....	68
30. Пренатальная диагностика гемоглобинопатии и метод определения метод определения генотипа плода путем анализа ДНК-глобиновых генов в фибробластах амниотической жидкости.....	69
30. Анемии гемолитические вследствие дефекта мембран эритроцитов....	70
31. Анемии гемолитические вследствие дефицита активности глутатиона.....	71
32. Анемии гемолитические вследствие дефицита ферментов эритроцитов.....	72
33. Анемии гемолитические, обусловленные нарушением структуры	

или скорости синтеза гемоглобина (гемоглобинозы, гемоглобинопатии).....	74
34. Исползованные лтературы.....	76
35. Абетаалипопротеинемия (Бассена-Корнцвеига синдром).....	76
37. Альбинизм глазо-кожный тирозиназанегативный с геморагическим диатезом и пигментацией ретикулоэндотелиальных клеток (германского-пудлака синдром).....	76
38. Анемии сидероахрестические.....	77
39. Анемия апластическая фанкони (панмиелопатия конституциональная инфантильная; миелоз апластический детский).....	78
40. Анемия гемолитическая вследствие дефицита аденозинтрифосфатазы.....	78
..	
41. Анемия гемолитическая вследствие дефицита гексокиназы.....	79
42. Анемия гемолитическая вследствие дефицита гексо фосфоизомеразы	79
43. Анемия гемолитическая вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегид рогеназы (анемия примаиновая, фавизм).....	80
44. Анемия гемолитическая вследствие дефицита глютатионпероксидазы.....	81
45. Анемия гемолитическая вследствие дефицита 2-3-дифосфоглицеромутазы.....	81
46. Анемия гемолитическая вследствие дефицита пируваткиназы.....	82
47. Анемия гемолитическая вследствие дефицита редуктазы глютатиона.....	82
48. Анемия гемолитическая вследствие дефицита синтетазы глютатиона.....	82
49. Анемия гемолитическая вследствие дефицита фосфоглюконатдегидрогеназы.....	82
50. Лептоцитарная Риепти-Грепн-Микели).....	84
51. Анемия гемолитическая, обусловленная нестабильными гемоглобинами (анемия идиопатическая с тельцами гейнца).....	84
52. Анемия гемолитическая, обусловленная присутствием гемоглобина С ($\alpha_2\beta_2$ ГЛУ→ЛИЗ).....	85
53. Анемия гемолитическая обусловленные гемоглобина Д.....	86
54. Анемия гемолитическая, обусловленная гемоглобина Е.....	88
55. Анемия гемолитическая, обусловленная присутствием фетального гемоглобина.....	88
56. Анемия гемолитическая серповидноклеточная, обусловленная присутствием гемоглобина s($\alpha_2\beta_2$ ГЛУ→ВАЛ).....	89
57. Анемия гемолитическая с овалоцитозитоз (эллиптоцитозом).....	90
58. Анемия гемолитическая микросфероцитарная (Минковского-Шоффара болезнь).....	90

59. Анемия гипопластическая врожденная Дайемонда-Блекфена (анемия хроническая идиопатическая арегенераторная, эритроцитарная аплазия первичная, эритробластопени эссенциальная, эритрофтиз, эритробластопения хроническая).....	91
60. Анемия гипохромная вследствие дефицита трансферрина.....	92
61. Анемия пернициозная (злокачественное малокровие Аддисона-Бирмера болезнь).....	92
62. Васкулит геморрагический (васкулярная пурпура, болезнь Шенлейна-Геноха).....	93
63. Виппла болезнь.....	95
64. Гемолитическая болезнь новорожденных (эритробластоз плода).....	97
65. Геморрагический синдром Казабаха-Мерритта с гигантскими гемонггиомами	97
66. Геморрагический телеангиэктатический синдром (Рендю-Ослера болезнь, геморрагический ангиоматоз).....	99
67. Гипергепаринемия.....	99
68. Гиперлизинемия (лизинемия).....	100
69. Гранулоцитов ядерная асегментация (вариант Штодмейстера).....	101
70. Гоше болезнь (глюкоцереброзидный липидоз).....	102
71. Иммунологическая недостаточность с тромбоцитопенией и экземой (Вискотта-Олдрича синдром).....	104
72. Ксантоматоз (Хэнда-Шюллера-Крисчена болезнь).....	105
73. Легких фиброз идиопатический.....	105
74. Лейкозы (генетические аспекты).....	106
75. Лейкоцитов аномалия Альдера.....	107
76. Лейкоцитов аномалия Йордана.....	107
77. Лейкоцитов аномалия Мея-Хегглина.....	108
78. Лейкоцитов аномалия ядерная Пельгера (гранулоцито аномалия конституциональная, наследственная аномали сегментации ядер лейкоцитов).....	108
79. Лейкоцитов аномалия Чедиака-Штейнбринка-Хигаси.....	108
80. Лейкоцитов нейтрофильных гиперсегментация ядер.....	108
81. Лейкоцитов отсутствие врожденное (ретикулярная дисгенезия).....	109
82. Лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы недостаточность (порума болезнь).....	109
83. Холестерола эстерификации дефект.....	110
84. Лимфогистиоцитоз Леттерера-Сиве-Абта.....	110
85. Макроглобулинемия Вальденстрема.....	113
86. Метгемоглобинемия, обусловленная присутствием гемоглобина М... ..	113
87. Метилмалоновая ацидурия.....	113
88. Макроглобулинемия Вальденстрема.	113
89. Миеломная болезнь (ретикулез плазмоклеточный паратеинемический Рустецкого болезнь).....	113
90. Нейтропения детская постоянная наследственная (агранулоцитоз детский	114

генерализованный, Костманна синдром).....	115
91. Нейтропения доброкачественная (бессимптомная) наследственная (нейтропения семейная).....	116
92. Нейтропения периодическая наследственная (циклическая гранулоцитопения, агранулоцитоз циклический рецидивирующий).....	116 117
93. Ниманна-Пика болезнь (липидоз сфингомиелиновый).....	117
94. Оротацидурия.....	118
95. Остеосклероз (остеопетроз, Альберс-Шенберга болезнь мраморная болезнь).....	118 118
96. Порфирия эритропоэтическая врожденная (Гюнтера болезнь).....	119
97. Ретикулоэндотелиальный синдром с гиперглобулинемией.....	121
98. Руда синдром.....	122
99. Триметиламинурия (запах рыбы синдром).....	123
100. Триозофосфатизомеразы недостаточность.....	125
101. Трисомии D ₁ синдром (Патау синдром).....	125
102. Тромбастения врожденная револя и имерслунда.....	126
103. Тромбопатия Виллебранда-Юргенса (капиллярпатия геморрагическая, атромбоцитопеническая пурпура; гемофилия сосудистая, псевдогемофилия васкулярная; телеангиэктазии диффузные капиллярные).....	133
104. Тромбоцитарная геморрагическая дистрофия (врожденная геморрагическая дистрофия тромбоцитов Бернара-Сулье).....	134
105. Тромбоцитоастения наследственная геморрагическая Гланцманна-Риникера (тромбоцитопатическая пурпура).....	135
106. Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа).....	135
107. Тромбоцитопеническая пурпура в связи с врожденной недостаточностью мегакариоцитов (гипо- и амегакариоцитоз, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения).....	136 137
108. Фактора I наследственная недостаточность (афибриногенемия, фибриногенопения).....	141
109. Наследственная афибриногенемия в сочетании гипопротромбинемией...	
110. Фактора II наследственная недостаточность (гипопротромбинемия)...	142
111. Фактора V наследственная недостаточность (гипопротромбинемия, парагемофилия).....	142
112. Фактора VII наследственная недостаточность (гипопротромбинемия)	135
113. Гемофилия фактора VIII наследственный дефицит (гемофилия А)....	142
114. Фактора IX наследственный дефицит (гемофилия В, Кристмаса болезнь).....	143 144
115. Фактора X наследственная недостаточность (Стюарта- Прауэр болезнь)	144
116. Фактора XI наследственный дефицит (гемофилия С, болезнь Розенталя).....	145
117. Фактора XII наследственный дефицит (гемофилия Д, Хагемана болезнь)	145
118. Фактора XIII наследственная недостаточность (Лаки-Лорана-фактора дефицит, фибриноста-билизирующего фактора дефицит. Фибриназы	145

дефицит, фибринолигазы дефицит.....	
119. Целиакия (Ги-Гертера-Геибнера болезнь.....	
120. Цистатионинурия.....	
121. Швахмана синдром.....	
122. Эозинофилов чрезмерная сегментация ядер врожденная.....	
123. Эритроцитоз семейный, обусловленный присутствием аномальных гемоглобинов.....	
124. Цели и задача медикогенетического консультирования при наследственных заболевания крови.....	144
125. Содержание.....	149

