

Серповидно-клеточная анемия: случай из клинической практики

А.В.Шапченко¹, Г.Г.Арабидзе¹, О.В.Муслимова³, С.Г.Фищенко², Е.О.Скрябина², О.В.Полякова¹, С.А.Нескаромная²

¹Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГКБ №19 г. Москвы;

³Институт клинической фармакологии ФГБУ НЦ экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

Резюме. Приводится клинический случай диагностики серповидно-клеточной анемии у мужчины 53 лет с высоким ретикулоцитозом, бессимптомной язвой двенадцатиперстной кишки, выявленной при эзофагогастроуденоскопии, острым нарушением мозгового кровообращения в относительно молодом возрасте. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения.

Ключевые слова: серповидно-клеточная анемия, гемоглобин S, гетерозиготная форма, β-талассемия.

Sickle-cell anemia: a clinical case

A.V.Shapchenko¹, G.G.Arabidze¹, O.V.Muslimova³, S.G.Fishchenko², E.O.Skryabina², O.V.Polyakova¹, S.A.Neskaromnaya²

¹Hospital Therapy Department Two, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

²City Clinical Hospital Nineteen, Moscow;

³Institute of Clinical Pharmacology, Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary. The paper describes a clinical case of diagnosed sickle-cell anemia in a 53-year-old man with reticulocytosis, asymptomatic duodenal ulcer detected at esophagogastroduodenoscopy, and stroke at a relatively young age. The issues of diagnosis and treatment are discussed.

Key words: sickle-cell anemia, hemoglobin S, heterozygous form, β-thalassemia.

Сведения об авторах

Шапченко Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ А.И.Евдокимова

Арабидзе Григорий Гурамович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Муслимова Ольга Валерьевна – мл. науч. сотр. Института клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП

Фищенко Светлана Генриховна – врач-терапевт, зав. 3-м терапевтическим отд-нием ГКБ №19 г. Москвы

Скрябина Елена Олеговна – зав. лабораторным отд-нием ГКБ №19 г. Москвы

Полякова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Нескаромная Светлана Алексеевна – врач-лаборант лабораторного отд-ния ГКБ №19 г. Москвы

Серповидно-клеточная анемия – СКА (серповидно-клеточная гемоглобинопатия S) – наследственная гемолитическая анемия, характеризующаяся образованием аномального гемоглобина (Hb) S и способностью эритроцитов принимать серповидную форму в условиях гипоксии.

Заболевание распространено среди народов Америки, Африки, Индии, Средиземноморья, Средней Азии, Греции, Сицилии, Аравийского полуострова. На территории бывшего Советского Союза заболевание встречается чаще всего в Азербайджане и Грузии (рис. 1).

Патогенез. Основной генетический дефект при СКА заключается в точечной мутации аутосомного гена β-полипептидной цепи, вследствие чего происходит замена валина на глутаминовую кислоту в 6-м положении β-полипептидной цепи. В результате появляется аномальный HbS с измененными физико-химическими свойствами $\text{S}\alpha_2\beta_2^{\text{бглу}\leftarrow\text{вал}}$. Дезоксигенированный (уже отдавший кислород) HbS имеет

значительно сниженную растворимость. Известно, что HbA, лишенный кислорода, растворим вдвое меньше, чем HbA, насыщенный кислородом. Растворимость HbS при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Дезоксигенированный HbS способен к полимеризации и отложению в виде нитей. Эти нити агрегируют и превращаются в продолговатые кристаллы. При микроскопии выявляются кристаллы величиной 1,5 мкм, напоминающие по форме серповидные эритроциты и исчезающие после присоединения кислорода. Эти изменения приводят к нарушению функционального состояния мембраны эритроцитов, их деформации (они приобретают продолговатую форму) и гемолизу. Эритроциты при СКА становятся хрупкими, продолжительность их жизни укорачивается, они легко гемолизируются. Кроме того, эритроциты как бы «переплетаются» между собой и создают механические препятствия для кровотока в системе микроциркуляции, могут возникать тромбозы сосудов внутренних органов с развитием инфарктов [1].

Клинические проявления заболевания зависят от того, является ли пациент гетерозиготным или гомозиготным носителем гена HbS. В случае гомозиготного носительства говорят о СКА, а при гетерозиготном – о серповидно-клеточной аномалии.

Гетерозиготная форма серповидно-клеточной гемоглобинопатии

У детей-гетерозигот, т.е. унаследовавших признак только от одного из родителей, заболевание протекает благоприятно, доброкачественно. Такие лица считаются носителями признака СКА. У них в эритроцитах содержатся одновременно HbA (HbA₁) и HbS, причем доля последнего может колебаться от 30 до 50%. Такое соотношение нормального и патологического Hb в физиологических условиях не приводит к появлению серповидных эритроцитов и нарушениям кровотока в сосудах. Больные никогда не знают о своей болезни, содержание Hb и самочувствие у них нормальные. Носительство гена СКА не уменьшает продолжительность жизни. Очень редко у некоторых больных могут наблюдаться непродолжительные эпизоды гематурии, связанные с тромбозом сосудов почек. Содержание патологического Hb в эритроцитах невелико, и клинические проявления болезни наблюдаются лишь в период гипоксии: в случае тяжелой пневмонии, при полетах на негерметизированных самолетах, во время анестезии. Описаны тромбозы у солдат афроамериканцев при больших нагрузках в горах, тромботические осложнения при подводном плавании. Во избежание развития выраженных клинических проявлений носителям признака СКА следует исключить риск состояний, при которых может развиваться гипоксия [2]. Доказано, что тромбозы могут происходить в любых органах.

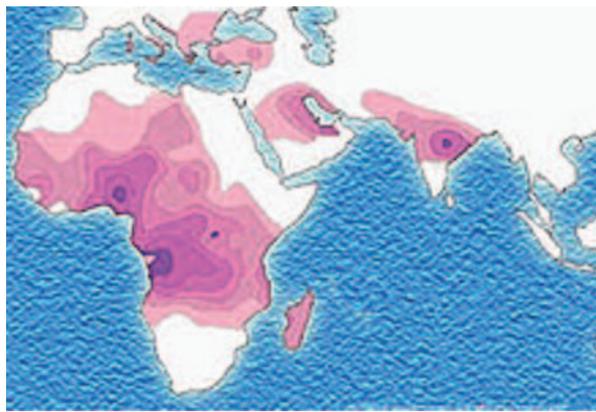
Гомозиготная форма серповидно-клеточной гемоглобинопатии

Гомозиготная форма развивается при наследовании признака этого заболевания от обоих родителей. Клиническая картина гомозиготной формы СКА четко выражена и обусловлена наличием двух основных синдромов – гемолитической нормохромной анемии и тромбозов разных сосудов.

СКА начинается отчетливо проявляться и обычно диагностируется через 6–8 мес после рождения ребенка. Именно в этот период фетальный Hb (HbF) начинает замещаться на HbS. HbF не содержит патологической β-цепи. Кроме того, высокий уровень HbF у маленьких детей после появления патологической цепи уменьшает серповидность из-за повышенного сродства к кислороду. Наиболее характерным симптомом СКА у маленьких детей является поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов, припухлость стоп, кистей, голени. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Часто наблюдаются асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей. Тромбозы нередко обуславливают инфаркты легких.

Больные чаще высокого роста, худые, с искривленным позвоночником; нередко имеют башенный череп, измененные зубы, инфантилизм, иногда признаки евнухоидизма. Боли в животе могут имитировать разные заболевания брюшной полости. Частым осложнением СКА становятся нарушения зрения, связанные с изменениями сосудов сетчатки. Тромбозы сосудов приводят к развитию артериовенозных анастомозов; на сетчатке могут появляться периферические сосудистые и фиброзные пролифератив-

Рис. 1. Распространение аллели СКА: более темная окраска – большая частота встречаемости, наибольшая частота – около 15% (www.wikipedia.org).



ные изменения с участками черной пигментации. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте.

На голених бывают язвы, особенно часто у больных СКА с Ямайки.

Тромбозы крупных сосудов приводят к инфарктам в почках, легких; нередко тромбозы сосудов мозга.

Селезенка у маленьких детей резко увеличена, однако в дальнейшем она уменьшается, и после 5 лет спленомегалия бывает редко. Это связано с «ауто-спленэктомией» в результате фиброза селезенки, часто поражаемой инфарктами. Печень при СКА также увеличена. У взрослых мужчин возможен приапизм, по всей вероятности, из-за серповидных эритроцитов в пещеристых телах. Это, в свою очередь, усиливает гипоксию и образование серповидных эритроцитов.

Симптомы и течение

Острая симптоматика СКА может знаменовать начало заболевания или свидетельствовать о выраженном его обострении. При выраженных острых проявлениях может наступить летальный исход. В основе острой симптоматики СКА лежит окклюзия кровеносных сосудов, обусловленная взаимодействием серповидных эритроцитов с тромбоцитами, эндотелиальными клетками, белками свертывающей системы крови и формированием под влиянием этих процессов микротромбов, тяжелой тканевой гипоксии, инфарктов.

Основные острые проявления

Основные острые проявления СКА следующие:

1. Желтуха (лимонно-желтый цвет кожи).
2. Рецидивирующие приступы интенсивных болей в области спины, живота (преимущественно в области печени и желчного пузыря), длинных трубчатых костей (оссалгии в области костей бедра, голени, режы плеча и предплечья, обусловленные ишемией костной ткани и даже ее некрозом); нередко наблюдаются боли в суставах, припухлость стоп, кистей, голени – серповидно-клеточный дактилит.
3. Острый грудной синдром (боли в грудной клетке, одышка, иногда кровохаркание, физикальная симптоматика очаговой или сливной пневмонии, иногда шум трения плевры); эта симптоматика обусловлена тромбозом ветвей легочной артерии, и ее необходимо дифференцировать с клинической картиной при тяжелой пневмонии.

4. Острый неврологический синдром (клиническая картина инсульта, нередко судороги, транзиторные ишемические атаки).
5. Внезапное резкое снижение остроты зрения в связи с нарушением кровотока в сосудах сетчатки (крововизлияния, тромбозы, отслойка сетчатки).
6. Изменения со стороны мочеполовой системы (приапизм, макрогематурия, некроз сосочков почек, сопровождающийся резкими болями в поясничной области, лихорадкой, гематурией и осложняющийся острой почечной недостаточностью; тромбоз сосудов почек, проявляющийся интенсивными болями в поясничной области, артериальной гипертензией, макрогематурией).
7. Быстрое увеличение селезенки за счет так называемого секвестрационного криза. Он наблюдается главным образом у детей раннего возраста и обусловлен острым накоплением большого объема крови в селезенке и в меньшей мере – в печени. Клинически секвестрационный криз проявляется резким увеличением селезенки, интенсивными болями в левом подреберье, значительным падением артериального давления (АД), появлением холодного пота, похолоданием кистей и стоп, тахикардией. У детей старше 5 лет селезенка редко оказывается увеличенной, она прогрессивно уменьшается в связи с развитием в ней фиброза. Если спленомегалия сохраняется, опасность развития секвестрационных кризов особенно велика у детей старшего возраста – резкое уменьшение содержания Hb, эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов при развитии апластического криза. При анализе миеограммы можно констатировать состояние переходящей депрессии гемопоэза, что обусловлено костномозговым разрушением эритрокариоцитов и других форменных элементов. Существует точка зрения, что наиболее часто это связано с влиянием на костный мозг парвовируса В19 (этот вирус является тропным к предшественникам эритроцитов), пневмококков, сальмонелл, вируса Эпштейна–Барр).
8. Лихорадка, падение уровня Hb и количества эритроцитов, лейкоцитоз, появление черной мочи – при развитии гемолитического криза.
9. Сильные боли в околопупочной области, иногда кровавый стул при развитии абдоминального болевого синдрома, обусловленного тромбозом мезентериальных сосудов.

Хронические проявления

Клиническая симптоматика персистирующего хронического течения СКА обусловлена наличием хронического гемолиза и повторяющимися время от времени эпизодами нарушения кровообращения в разных органах в связи с окклюзией соответствующих сосудов. Больные жалуются на общую слабость, желтушность кожи, одышку (в связи с рецидивирующими тромбозами легочной артерии и легочными инфарктами), боли в поясничной области, в костях, правом подреберье (в связи с развитием желчнокаменной болезни).

При осмотре обращает на себя внимание бледность с желтушным оттенком кожи разной степени выраженности. Больные высокого роста с признаками евнухоидизма (непропорционально длинные руки, широкий таз), худые, мышцы развиты плохо, позвоночник нередко искривлен, часто обнаруживается высокий башенный череп, определяется гипогонадизм.

В периоде обострения заболевания беспокоят боли в костях и суставах, отмечаются припухлость в обла-

сти суставов и ограничение движений. Значительное усиление костно-суставных проявлений наблюдается у больных в дождливую погоду, при повышенной влажности воздуха.

Характерным признаком заболевания являются хронические трофические язвы конечностей. Обычно они располагаются в области внутренней поверхности нижней трети голени и обусловлены венозными и капиллярными тромбозами. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляются тахикардия, кардиомегалия, клинические признаки правожелудочковой недостаточности (увеличенная болезненная печень, отеки нижних конечностей), что объясняется распространенными и рецидивирующими тромбозами мелких ветвей легочной артерии, ведущими к развитию легочной гипертензии. Нередко правожелудочковая недостаточность выражена значительно, появляется выраженный систолический шум в области мечевидного отростка, что указывает на развитие относительной трикуспидальной недостаточности. Реже развивается относительная недостаточность митрального клапана вследствие резкого расширения митрального кольца из-за дилатации левого желудочка. Достаточно часто у больных регистрируются разные нарушения сердечного ритма.

В ряде случаев возможно проявление ишемии миокарда в связи с развитием тромбоза в мелких ветвях коронарных артерий. Клиническая картина ишемии миокарда в этой ситуации проявляется типичными приступами стенокардии напряжения.

Поражение системы органов дыхания характеризуется рецидивирующими пневмониями, постепенным формированием очагового или диффузного пневмосклероза, что обусловлено также частыми тромбозами ветвей легочной артерии с последующим развитием инфарктов легких и инфарктных пневмоний.

Увеличение печени выявляется у 30–40% больных, а в периоды обострения заболевания (гемолитические кризы) гепатомегалия значительно более выражена. В связи с множественными стазами и тромбозами во внутривенных сосудах, последующей ишемией и даже некрозами паренхимы формируется цирроз печени.

Селезенка увеличена и хорошо пальпируется на ранних стадиях заболевания, однако, как указывалось выше, в дальнейшем селезенка подвергается выраженному фиброзу вследствие частых инфарктов и перестает пальпироваться.

Характерным проявлением СКА является формирование камней в желчевыводящих путях с развитием клинической картины желчнокаменной болезни.

Нередко развиваются язвы желудка или кишечника в связи с тромбозами сосудов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эти язвы не сопровождаются повышением кислотообразующей функции желудка, и для них не характерна связь с приемом пищи.

Многие больные жалуются на боли в поясничной области постоянного или приступообразного характера, сопровождающиеся повышением температуры тела, гематурией. Эта симптоматика обусловлена развитием неоднократно рецидивирующих инфарктов почек или пиелонефрита.

Поражение нервной системы у больных СКА обусловлено стазами форменных элементов и тромбозами в сосудах головного мозга. Чаще всего нарушения кровообращения локализуются в бассейне сред-

ней мозговой артерии. Клинические проявления определяются локализацией нарушения церебрального кровотока. Кроме того, наблюдаются признаки хронической энцефалопатии – головная боль, снижение памяти и интеллекта, появляется симптоматика поражения черепно-мозговых нервов и мозговых оболочек, развиваются парезы, параличи, судороги, полинейропатия и периферические невриты, нарушения речи.

Лабораторная диагностика и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Анемия в большинстве случаев сравнительно небольшая. Содержание Hb 60–80 г/л. Цветовой показатель близок к единице.

Характерной особенностью СКА является обнаружение в периферической крови серповидных эритроцитов (дрепаноцитов), а также менискоцитов; обычно также присутствуют нормобласты. Также характерны базофильная пунктация эритроцитов, их мишеневидность.

Серповидные эритроциты представляют собой своеобразные клетки вытянутой формы, очень похожие на серп или листья растения остролист. Менискоциты напоминают по форме овсяное зерно или полумесяц.

При исследовании обычных препаратов крови серповидные эритроциты обнаруживаются редко. Во время гемолитического криза их количество увеличивается. Серповидность эритроцитов устанавливается после наложения жгута на основание пальца, из которого берут кровь. Путем наложения небольшого жгута на палец на 5 мин создаются венозный застой и гипоксемия. Затем из пальца берут кровь, делают мазок на предметном стекле и покрывают покровным стеклом, края которого обмазывают вазелином. Серповидные эритроциты появляются не сразу, обычно через 30–40 мин, а иногда даже через 24–48 ч.

Серповидность также устанавливают при пробе с метабисульфитом натрия. Для выполнения пробы на предметном стекле смешивают 1 каплю крови и 1–2 капли 2% водного раствора натриевой соли метабисульфита ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Смесь покрывают покровным стеклом, которое слегка прижимают. Просмотр препаратов производят сразу же после смешивания и через каждые 5 мин. При наличии HbS появляются серповидные эритроциты. Быстрая положительная проба наступает через 2 мин и наблюдается у гетерозигот – носителей HbS.

Метабисульфит натрия используется в качестве восстановителя, который добавляется к взятой из пальца крови для снижения в ней содержания кислорода. В условиях искусственно созданной гипоксемии легче образуются серповидные эритроциты.

Содержание ретикулоцитов в общем анализе крови обычно повышено, также увеличено количество эритрокариоцитов костного мозга, повышено содержание непрямого билирубина. СОЭ при СКА чаще всего в пределах нормы, так как серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные.

Во время гемолитического криза анемия становится более выраженной, увеличивается количество ретикулоцитов, отмечается нейтрофильный лейкоцитоз и гипертромбоцитоз.

При развитии апластического криза наряду с выраженной анемией наблюдается лейкопения, тромбоцитопения, резко снижается количество ретикулоцитов, вплоть до полного их исчезновения.

Продолжительность жизни эритроцитов (по данным радиоизотопных исследований с Cr^{51}) снижена, осмотическая стойкость – повышена. При гетерозиготной форме СКА продолжительность жизни эритроцитов нормальная.

Общий анализ мочи. У больных во время гемолитического криза обнаруживаются гемоглобинурия, гемосидеринурия, протеинурия, иногда цилиндрурия, характерна уробилинурия.

Биохимический анализ крови – характерна гипербилирубинемия вследствие высокого уровня неконъюгированного билирубина, возможно увеличение активности аминотрансфераз, повышение уровня γ -глобулинов, отмечается увеличение содержания железа. Для окончательного вывода о наличии СКА проводится электрофорез Hb. В эритроцитах больных с гомозиготной формой СКА в возрасте 1 года и более содержится 90% HbS, около 10% HbF и нормальное количество HbA₂, отсутствует HbA. При гетерозиготной форме заболевания обнаруживается HbS и HbA.

Миелограмма. В стерильном пунктате обнаруживается выраженная гиперплазия красного кроветворного ростка, особенно выраженная во время гемолитического криза. При развитии апластического криза возможно сокращение эритроидного кроветворного ростка.

Рентгенография костей. Обнаруживаются расширение костномозгового слоя и истончение кортикального слоя костей, остеопороз, а в случае присоединения инфекционного поражения костей – остеомиелит; характерно также развитие асептических некрозов головок бедренной и плечевой костей. Поражение позвонков у детей (остеопороз, сдавление тел позвонков) приводит к нарушению нормального роста костной ткани и искривлению позвоночника (кифосколиоз, лордоз).

Диагностические критерии гетерозиготной формы СКА

К критериям диагностики гетерозиготной формы относятся следующие:

1. Наследственный характер гемолитической анемии и принадлежность больных с СКА определенной этнической группе (жители Африки, Средиземноморья, Греции, Средней Азии).
2. Наличие нормохромной анемии с ретикулоцитозом, нормобластозом, ускорением СОЭ.
3. Обнаружение в периферической крови серповидных эритроцитов (дрепаноцитов). Для выявления серповидных эритроцитов применяются проба с метабисульфитом натрия и исследование крови после наложения жгута на палец.
4. Желтуха с неконъюгированной гипербилирубинемией.
5. Клинические проявления рецидивирующих поражений легких, почек, миокарда, нервной системы, желудка.
6. Развитие гемолитических, апластических, тромбоцитарных, секвестрационных, абдоминальных кризов.
7. Повышение осмотической стойкости эритроцитов.
8. Выявление HbS с помощью электрофореза Hb.

Выявление 4, 5 и 6-го критериев требует дифференциальной диагностики гомозиготной и гетерозиготной формы СКА.

Часто встречается сочетание гетерозиготной формы СКА с β -талассемией. Болезнь протекает значи-

Общий анализ крови						
Показатели	28.03.12	29.03.12	03.04.12	09.04.12	16.04.12	19.04.12
Лейкоциты, тыс./мкл	11,3	12,6	16,9	12,6	12,7	11,8
Эритроциты, млн/мкл	3,32	3,43	3,69	3,74	3,93	3,88
ЦП	0,69	0,69	0,70	0,74	0,73	0,75
Ретикулоциты, %	–	88	–	68		
Hb, г/л	76	79	86	92	95	97
Гематокрит, %	24,6	25,6	28,2	28,5	31,6	31,3
Ср. объем эритроцитов, фл	74	75	76	76	80	81
Ср. содержание Hb, пг	22,9	23,0	23,3	24,6	24,2	25
Тромбоциты, тыс./мкл	–	542		–		
Миелоциты, %		1,0		1		
Палочкоядерные, %	12,0	1	3	6	8	
Сегментоядерные, %	80	70	76	64	67	
Эозинофилы, %	0	0	0	3	2	
Базофилы, %	0	0	0	0	0	
Лимфоциты, %	5	21	17	17	21	
Моноциты, %	3	7	4	9	2	
СОЭ, мм/ч	67	68	60	53	50	50
	Анизоцитоз эритроцитов + смешанный	Анизоцитоз ++ Пойкилоцитоз		Анизоцитоз ++ Пойкилоцитоз ++		

Примечание. ЦП – цветовой показатель крови.

Рис. 2. Серповидные эритроциты: исследование под микроскопом (www.wikipedia.org).



тельно мягче, чем гомозиготные формы этих анемий. Для сочетания β -талассемии с гемоглобинопатией S характерны значительное увеличение селезенки, выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов. Тромботические осложнения бывают, но значительно реже, чем при СКА. При этой форме возможны приступы болей в суставах, сильные боли в животе. Дети отстают в физическом развитии. В эритроцитах обнаруживается значительное повышение уровня HbF. При сочетании СКА с β^0 -талассемией при электрофорезе Hb отсутствует HbA, а HbS может быть почти единственным Hb. При β^+ -талассемии, кроме HbS, HbA₂ и HbF, выявляется HbA.

Прогноз при СКА у большинства взрослых больных хороший, так как большая часть больных с СКА умирают в детстве. Прогноз благоприятного течения заболевания лучше при сочетании СКА с талассемией.

В данной статье мы приводим клинический случай первичного обнаружения и постановки диагноза СКА у взрослого пациента при стационарном наблюдении.

Клинический случай

Больной П. 53 лет поступил на стационарное лечение в ГКБ №19 г. Москвы с жалобами на выраженную слабость, боли в суставах, отеки голеней и стоп. Из анамнеза известно, что в течение длительного времени страдает повышением АД с максимальными цифрами 170/100 мм. рт. ст., при этом уменьшение АД ниже 130/80 мм. рт. ст. переносит плохо. По данным анамнеза, переносит острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в возрасте 43 и 46 лет. Страдает псориатическим артритом, по поводу чего принимает преднизолон в таблетках. Ухудшение самочувствия в течение нескольких недель, когда стало стойко повышаться АД и нарастать слабость. В поликлинике по месту жительства выявлена гипохромная анемия. Госпитализирован в ГКБ №19.

Состояние при поступлении средней тяжести. Тип лица и телосложения славянский. При опросе отвечает на вопросы с трудом, путается в ответах, речь изменена из-за перенесенных ОНМК. Инфантилен. Нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные с желтушным оттенком. Зубы изменены.

В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Частота сердечных сокращений 110 уд/мин. АД 140/80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеки голеней и стоп, более выраженные на правой ноге.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Комментарий к анализу крови от 16.04.12: анизоцитоз ++, пойкилоцитоз ++ (стоматоциты, овалоциты, каплевидные эритроциты).

Комментарий к анализу крови от 19.04.12: анизоцитоз ++, пойкилоцитоз ++ (стоматоциты, овалоциты, шизоциты, единичные серповидные эритроциты); см. таблицу, рис. 2.

Коагулограмма от 10.04.12: протромбиновое время – 8,9 с; протромбиновая активность по Квику – 108%; международное нормализованное отношение – 0,95; активированное частичное тромбопластиновое время – 19,2 с; фибриноген (расч.) – 5,52 г/л.

Биохимический анализ крови от 29.03.12: белок общий – 70 г/л; альбумин – 35 г/л; билирубин общий – 12,20 мкмоль/л; билирубин связанный – 3,47 мкмоль/л; холестерин – 4,2 ммоль/л; глюкоза – 5,1 ммоль/л; триглицериды – 1,46 ммоль/л; мочевины – 6,3 ммоль/л; креатинин – 111 мкмоль/л; сывороточное железо – 5,8 мкмоль/л; аспаратаминоминотрансфераза (АСТ) – 36 Ед/л (N 0–31); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 44 Ед/л (N до 32); γ -глутамилтрансфераза – 32 Ед/л; щелочная фосфатаза – 168 Ед/л; тимоловая проба – 1,1 ед. оптической плотности; α -амилаза – 121 Ед/л.

Биохимический анализ крови от 10.04.12: мочевины – 9,1 ммоль/л; креатинин – 204 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации – 51 мл/мин по Cockcroft–Gault); АСТ – 28 Ед/л (N 0–31); АЛТ – 38 Ед/л (N до 32); α -амилаза – 182 Ед/л.

Биохимический анализ крови от 16.04.12: общий холестерин – 4,5 ммоль/л; глюкоза – 5,6 ммоль/л; мочевины – 7,3 ммоль/л; креатинин – 160 мкмоль/л; АСТ – 30 Ед/л (N 0–31); АЛТ – 57 Ед/л (N до 32); α -амилаза – 192 Ед/л.

Общий анализ мочи 29.03.12: цвет – соломенно-желтый; прозрачность полная; относительная плотность – 1011; реакция – 5,5; белок – 0,3 г/л; эпителий плоский – немного в п/зр.; лейкоциты – 2–3 в п/зр.; эритроциты неизмененные 0–1; цилиндры гиалиновые 0–1; слизь – умеренно.

Анализ мочи по Нечипоренко от 05.04.12: белок – 0,1 г/л; лейкоциты 1750 в 1 мл; эритроциты 500 в 1 мл.

Рентгеноскопия грудной клетки от 29.03.12: органы грудной клетки в пределах особенностей возраста.

Эхокардиография от 12.04.12. Аорта уплотнена, не расширена, 35 мм на уровне фиброзного кольца (N 22–28 мм). Аортальный клапан: створки не уплотнены, амплитуда раскрытия 18 мм (N 13–21 мм). Левое предсердие: 41 мм в парастернальной позиции (N до 40 мм). Межжелудочковая перегородка: – 12 мм (N до 11 мм). Задняя стенка – 10 мм (N до 11 мм). Конечный диастолический размер (КДР) – 56 мм (N до 55 мм). Конечный систолический размер (КСР) – 36 мм (N до 38 мм). Фракция выброса – 65% (N 55–75%). Митральный клапан: створки не уплотнены, движение противозадное. Трикуспидальный клапан не уплотнен. Правое предсердие – 45 мм (N до 30–50 мм). Правый желудочек (ПЖ): КДР – 39 (N 26–42 мм). Выносящий тракт ПЖ – 29 мм (N 14–30 мм). Свободная стенка ПЖ – 4 мм (N 3–5 мм). Легочная артерия – 21 мм (N 12–23 мм). Сепарации листков перикарда нет. Локальная сократимость (оценить в нижних сегментах не представляется возможным) в видимых зонах сохранена. Систолический поток: митральная регургитация 1-й степени. Диастолический поток: не определяется. *Заключение:* аорта уплотнена, не расширена. Аортальный клапан не уплотнен. Расширены минимально левые отделы. Митральный клапан не уплотнен. Митральная регургитация 1-й степени. Локальная сократимость в видимых зонах сохранена. Глобальная сократимость не нарушена. Незначительная гипертрофия левого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек от 30.03.12: УЗИ-признаки выраженных диффузных из-

менений паренхимы, кист почек, истончения паренхимы левой почки, двустороннего нефролитиаза.

УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости от 06.04.12. Заключение: УЗИ картина умеренной гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы; определяется мелкий узел в правой доле щитовидной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия от 03.04.12. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) деформирована, слизистая гиперемирована, отечна; на передней стенке язвенный дефект продолговатой формы, до 1,5×1,0 см, выполнены белым фибрином, воспалительный вал выражен. *Заключение:* язва луковицы ДПК. Деформация луковицы ДПК. Бульбит. Поверхностный гастрит.

Эзофагогастродуоденоскопия от 18.04.12. *Заключение:* язва луковицы ДПК в стадии рубцевания. Деформация луковицы ДПК. Бульбит. Поверхностный гастрит.

Электrokардиография (ЭКГ). Ритм синусовый, правильный. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости – блокада правой ножки пучка Гиса. На серии ЭКГ без отрицательной динамики.

Консультация невролога. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии. Остаточные явления ОНМК по геморрагическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии.

Консультация гастроэнтеролога. Язвенная болезнь ДПК в фазе обострения. Жировая дистрофия печени.

Анализ данных:

- жалобы больного: на боли в костях и суставах, слабость;
- анамнестические данные: ранние нарушения мозгового кровообращения (без злокачественной гипертонии, без гиперхолестеринемии);
- данные осмотра: признаки гипоксически-дисциркуляторного синдрома, гепатомегалия;
- наличие «немой» язвы ДПК, выявленной только при эзофагогастродуоденоскопии;
- изменения в общем анализе крови: гиперретикулоцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, на фоне снижения Hb.

На основании анализа перечисленных данных мы заподозрили гемолитическую анемию, по типу серповидно-клеточной гемоглобинопатии. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими гемоглобинопатиями, острыми постгеморрагическими анемиями.

От предложенной стеральной пункции больной отказался. Нами была проведена проба с наложением жгута на основание пальца больного, из которого взяли кровь. Известно, что путем наложения небольшого жгута на палец на 5 мин создается венозный застой и гипоксемия. После чего в анализе крови были выявлены серповидные эритроциты. После повторной пробы получены аналогичные результаты.

Предварительный диагноз: СКА, гетерозиготная форма. Анемия средней степени тяжести. Язвенная болезнь ДПК в стадии обострения. Артериальная гипертония 2-й степени (по данным анамнеза). Остаточные явления ОНМК (2002 и 2005 г.). Псориаз. Мочекаменная болезнь. Кисты почек. Хроническая болезнь почек III стадии (I стадия по Тарееву).

Больной получал стандартную терапию по поводу язвенной болезни ДПК и после рубцевания язвы был

выписан для дальнейшего обследования у гематолога по месту жительства. Для окончательного установления диагноза СКА больному рекомендовано проведение электрофореза Hb для выявления HbS и/или других его форм.

В связи с имеющимися в анамнезе тяжелыми заболеваниями – язвенной болезни ДПК, перенесенными недавно острыми нарушениями мозгового кровообращения (ишемического характера) с остаточными явлениями, что может быть следствием повышенной вязкости крови и тромбозов в микроциркуляторном русле характерных для СКА, проведение профилактических и лечебных мероприятий у данного больного после подтверждения диагноза может уменьшить риск развития летальных осложнений. Неинформированность самого больного и врачей об имеющейся у больного СКА может иметь необратимые последствия.

Лечение больного с СКА – трудная задача. Ведение больного с этим заболеванием по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3] включает в себя такие профилактические мероприятия, как:

- потребление жидкостей в большом количестве;
- здоровое питание;
- применение фолиевой кислоты;
- вакцинация и антибиотики для профилактики и лечения инфекций.

Взрослые больные с нетяжелой формой СКА нуждаются в лечении лишь в период кризов. Наиболее часто приходится бороться с тромботическими кризами. В первую очередь требуется адекватное обеспечение жидкостью. При гипоксических состояниях (например, пневмония), рекомендуется оксигенотерапия. Препарат гидроксочевина (Hydroxyurea) в дозе 10–25 мг/кг массы тела – единственное одобренное лекарственное средство для предотвращения тромботических кризов у больных с СКА по результатам исследования The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (MSH), особенно при остром грудном синдроме, обусловленном тромбозом ветвей легочной артерии [6]. Известно и то, что данная терапия увеличивает риск усиления анемии, угрожающих жизни инфекций и развития онкологических заболеваний [14]. Несколько исследований показали эффективность применения новых низкомолекулярных гепаринов (Тинзапарин) [13], антиагрегантов (Прасургрель) [7], Эпitifибатида (антагониста $\alpha\text{IIb}/\beta_3$ -рецепторов тромбоцитов) – показано уменьшение активации тромбоцитов и увеличение микроциркуляторной вазодилатации у больных с СКА [12], коротких курсов симвастина [10].

В настоящее время проходит III фазу клинических исследований антагонист рецептора ADORA_{2B} аденозина (Регаденозон), так как было доказано в экспериментальных работах, что именно через этот рецептор аденозин стимулирует выработку серповидноклеточных эритроцитов [9]. Также доказано, что через этот рецептор аденозином стимулируется цитолитическая активность NK-клеток (Т-лимфоцитов – есте-

ственных киллеров) при развитии острых ишемических осложнений – инсульта, инфаркта миокарда [15]. Проходит клинические исследования и ингибитор клеточной адгезии GMI-1070 с целью уменьшить вазоактивные тромботические осложнения у больных с СКА [4, 5]. Внутривенная инфузия данного препарата, как было показано в недавних исследованиях, приводит к снижению адгезии и активации нейтрофилов, ингибированию E-селектина и эндотелиального P-селектина, играющих центральную роль в нарушении микроциркуляторного кровотока при СКА [8, 11]. Таким образом, несмотря на наметившиеся пути к эффективной патогенетической терапии, симптоматическая терапия, связанная с проявлениями клинических синдромов, остается на настоящий момент ведущей в лечении СКА.

Литература

1. Воробьев АИ. Серповидноклеточная анемия. Руководство по гематологии. Под ред. АИ Воробьева. М.: Медицина, 1985; 2: 86–9.
2. Окороков АН. Гемолитические анемии. В кн.: Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература, 2006; 4: 112–204.
3. Серповидноклеточная анемия и другие гемоглобинопатии. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2011; с. 308.
4. Cbang J, Patton JT, Sarkar A et al. GMI-1070, a novel pan-selectin antagonist, reverses acute vascular occlusions in sickle cell mice. *Blood* 2010; 116 (10): 1779–86.
5. Cbase S, Thackray H, Magnani JL, Wun T. Inhibition of E-Selectin Inflammatory Function by the Glycomimetic GMI-1070. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118 (21): 851.
6. Charache et al. The effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317–22.
7. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37 (3): 226–36.
8. Gutsaeva DR, Parkerson JB, Yergenabally SD et al. Inhibition of cell adhesion by anti-P-selectin aptamer: a new potential therapeutic agent for sickle cell disease. *Blood* 2011; 117 (2): 727–35.
9. Haas Michael J. Two edges of sickle cell disease. *Science-Business eXchange* 2011; 4 (3): 3–5.
10. Hoppe C, Kuypers F, Larkin S et al. A pilot study of the short-term use of simvastatin in sickle cell disease: effects on markers of vascular dysfunction. *Br J Haematol* 2011; 153 (5): 655–63.
11. Kuttar A, Ataga KI, McMabon L et al. A potent oral P-selectin blocking agent improves microcirculatory blood flow and a marker of endothelial cell injury in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012; 87 (5): 536–9.
12. Lee SP, Ataga KI, Zayed M et al. Phase I study of eptifibatid in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2007; 139 (4): 612–20.
13. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 2007; 98 (2): 392–6.
14. Vichinsky E. Emerging A' therapies in hemoglobinopathies: agonists, antagonists, antioxidants, and arginine. *ASH Education Book* 2012; 1: 271–5.
15. Wallace KL, Linden J. Adenosine A2A receptors induced on iNKT and NK cells reduce pulmonary inflammation and injury in mice with sickle cell disease. *Blood* 2010; 166: 5010–20.