

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
Медицинский факультет
Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии вирусологии

Врожденные гемолитические анемии

Выполнила: студентка
группы М-15-1-16
А. В. Штанг

Содержание:

Классификация гемолитических анемий.....	3
Эритроцитопатии.....	4
1. Белокзависимые.....	5
2. Липидозависимые	11
Энзимопатии.....	12
1. Дефицит ферментов пентозо-фосфатного ряда.....	13
2. Дефицит ферментов гликолиза.....	15
3. Дефицит ферментов синтеза порфиринов.....	18
Гемоглобинопатии.....	24
1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине.....	25
2. Нарушение синтеза цепей глобина.....	30

Классификация гемолитических анемий

Гемолитические анемии

Врожденные

Эритроцитопатии

1. Белковозависимые
2. Липидозависимые

Энзимопатии

1. Дефицит ферментов пентозо-фосфатного ряда
2. Дефицит ферментов системы гликолиза
3. Дефицит ферментов, участвующих в образовании, окислении и восстановлении глутатиона
4. Дефицит ферментов, участвующих в использовании [АТФ](#)
5. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

Приобретенные

Иммунные

1. Аллоимунные
2. Аутоимунные

Неиммунные

1. Связанные с механическим повреждением эритроцитов
2. Токсические

Гемоглобинопатии

1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине
2. Нарушение синтеза цепей глобина
3. Ассоциированные с фенотипом талассемии

Эритроцитопатии

1. Белокзависимые

- Сфероцитоз
- Овалоцитоз
- Стоматоцитоз
- Акантоцитоз

2. Липидозависимые

- Дефицит лецитинхолестеролацилтрансферазы
- Обусловленная высоким уровнем фосфатидилхолина

1. Белокзависимые эритроцитопатии

СФЕРОЦИТОЗ (Болезнь Минковского-Шоффара)

Аутосомно-доминантное (2/3) или аутосомно-рецессивное (1/3)

Частота заболеваний 1 : 5000.

ген SPTA (α -спектрин) 1q21

ген SPTB (β -спектрин) 14q22-q23.2

ген ANKI (анкирин) 8p11.2

ген EPB41 (полоса 4.1) 1p36.2-p34.

Дефект гена



изменение структуры белка



**нарушение его связи с
микрофиламентами актина
и липидами внутренней
поверхности эритроцитарной
мембраны**



**повышение проницаемости для
ионов Na**



Гипергидратация эритроцитов



сфероциты

Клиника

Первые проявления: старшем детском, юношеском и взрослом возрасте, редко у грудных детей и людей пожилого возраста

- Общие симптомы анемии (слабость, головокружение, одышка, тахикардия и т.д.) в сочетании с желтухой, болями в левом подреберье (спленомегалия) и периодическим потемнением мочи

- Болезненность в правом подреберье (гепатомегалия)

- Различные пороки развития (башенный череп, готическое небо, микрофтальм, синдактилия, полидактилия)

- Гемолитический криз - интенсивные боли в области печени, селезёнки, озноб, повышение температуры тела до 39-40 °С, рвота, усилением желтухи и анемии.

1. Белковозависимые эритроцитопатии

Диагностика

- Снижение количества эритроцитов и Hb в крови
- Ретикулоцитоз
- Снижение MCV
- Увеличение MCHC
- Сфероцитоз ± акантоцитоз ± овалоцитоз ± стоматоцитоз
- Увеличение ширины кривой распределения эритроцитов по размерам на счетчике крови
- Снижение осмотической стойкости эритроцитов
- Увеличение спонтанного гемолиза
- Тельца Гейнца в эритроцитах
- Электрофорез белков мембраны эритроцитов в полиакриламидном геле с последующей количественной денситометрией
- Радиоиммунологическое исследование белков эритроцитарных мембран
- Генетические исследования (ПЦР, секвенирование)
- Увеличение неконъюгированного билирубина

Лечение

- Спленэктомия обычно приводит улучшению, хотя микросфероцитоз сохраняется
- Фолиевая кислота и переливания эритроцитарной массы
- Диета (хлебобулочные изделия из муки грубого помола, гречневая и овсяная крупы, пшено, соя, фасоль, неизмельчённые сырые овощи, грибы, говяжья печень, творог, сыр)

1. Белковозависимые эритроцитопатии

ЭЛИПТОЦИТОЗ (ОВАЛОЦИТОЗ)

Аутосомно-доминантное

Частота заболеваний 1:4000-5000

ген EPB41 (полоса 4.1) 1p36.2-p34

ген SPTA (α -спектрин) 1q21

ген SPTB (β -спектрина) 14q23-q24.2

ген BND3 (band3-protein) 17q21-q22

Патогенез схож с таковым сфероцитоза

Клиника

Только у 10-

15% пациентов хроническая неполитическую анемию (снижена осмотическая резистентность эритроцитов).

У новорождённых может возникнуть желтуха

Диагностика

в мазках периферической крови -

уродливые и фрагментированные формы эритроцитов, овоидные клетки (эллиптоциты).

Постепенно эллиптоцитоз прогрессирует.

Лечение

При бессимптомном течении необходимости в лечении нет

Показана спленэктомия по достижении 6-летнего возраста.

1. Белковозависимые эритроцитопатии

СТОМАТОЦИТОЗ

Аутосомно-доминантное

Повышена проницаемость мембраны эритроцитов для калия и натрия, вследствие чего компенсаторно усиливается активный транспорт этих катионов.

У одних больных эритроциты набухшие, с высоким содержанием ионов и воды и низкой средней концентрацией гемоглобина (гипергидратированные стоматоциты, гидроцитоз).

Большинство этих случаев обусловлено отсутствием в мембране эритроцитов белка полосы 7.2 - стоматина .

У других больных эритроциты сморщенные, с низким содержанием ионов и воды и высокой средней концентрацией гемоглобина (дегидратированные стоматоциты, ксероцитоз).

Стоматоциты с укороченным сроком жизни встречаются у людей, у которых полностью отсутствуют антигены системы Rh (Rh null).

Rh-принадлежность определяется наличием или отсутствием антигена D.

Пары антигенов C/c и E/e кодируются одним геном.

Ген RHD и ген RHCE располагаются по соседству на 1-й хромосоме и наследуются как гаплотип(например, cDE или Cde). Комбинирование двух гаплотипов приводит к экспрессии от двух до пяти антигенов системы Rh.

Антигена D лишено примерно 15% людей. Даже небольшое количество Rh-положительных эритроцитов, попав в кровь этих людей в результате переливания или беременности, может вызвать образование аллоантител к антигену D.

1. Белковозависимые эритроцитопатии

АКАНТОЦИТОЗ. Болезнь Бассена–Корнцвейга

Аутосомно-доминантное

Частота заболеваний 1:1000000

Ген MTP (4q22-q24)

Мутация в гене



Снижение уровня функционального белка MTP



Нарушение сборки и секреции аполипопротеинов печени и кишечника



Нарушение поглощения и транспорта жиров и жирорастворимых витаминов



Мальабсорбция жиров и витаминов



Акантоцитоз в периферической крови, уменьшение уровня холестерина, триглицеридов и β -липопротеидов в сыворотке крови.

Клиника

- стеаторея, диарея, рвота, отек и растяжение брюшной полости). Витаминная недостаточность.
- неврологические осложнения, которые напоминают спиноцеребеллярную дегенерацию. Потеря глубоких сухожильных рефлексов, дизартрия, тремор, тики, мышечная слабость. Интеллект не затрагивается→смерть в 20-30 лет
- Периферическая невропатия: слабость мышц рук и ног, покалывание (парестезии), жжение или онемение в конечностях.
- Скелетные аномалии: лордоз, кифосколиоз, косолапость.
- Пигментный ретинит. Быстрые, произвольные движения глаз (нистагм), птоз, косоглазие, анизокория и слабость или паралич мышц, которые контролируют движения глаз (офтальмоплегия).
- Акантоцитоз, анемия: усталость, постоянная сонливость, слабость, головокружение, раздражительность и головные боли.

1. Белковозависимые эритроцитопатии

Диагностика

Анализ крови: низкие уровни холестерина, триглицеридов, жирорастворимых витаминов, таких как А, Е и К. А АпоВ-содержащие липопротеины, такие как хиломикроны или липопротеины очень низкой плотности, вообще будут отсутствовать в плазме.

Акантоцитоз.

Лечение

Специфической терапии нет.

Для ослабления гипопротромбинемии показано введение витаминов А и К

Диеты, состоящие из продуктов питания содержащих низкие уровни жиров, особенно длинноцепочечных насыщенных жирных кислот

2. Липидозависимые эритроцитопатии

ДЕФИЦИТ

ЛЕЦИНХОЛЕСТЕРОЛАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ.

Болезнь Норума

Аутосомно-рецессивное

ген LCAT (16q22 не менее 20 мутантных аллелей)

Мутация гена



Дефицит

лецитинхолестеролацилтрансферазы



Нарушение транспорта холестерина от тканей в печень



Накопление холестерина в тканях

Накопление на поверхности эритроцитов холестерина, нарушение обновления фосфолипидов мембраны эритроцитов

Клиника

Нормохромная гемолитическая анемия, помутнение роговицы, протеинурия, хроническая почечная недостаточность.

Диагностика

Плазма крови:

- низкое содержание аполиipoproteинов A-I и A-II, эфиров холестерина, лизолецитина;
 - высокое содержание холестерина, триглицеридов, фосфолипидов
- Гемолитическая анемия, протеинурия, возможна лейкоцитурия

Лечение

Содержание гемоглобина и эритроцитов у больных близко к норме, и, как правило, в лечении они не нуждаются.

Энзимопатии

1. Дефицит ферментов пентозо-фосфатного ряда

- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

2. Дефицит ферментов гликолиза

- Пируваткиназы
- Фосфоглюкозизомеразы
- Фосфофруктокиназы
- Триосефосфатизомеразы
- Гексокиназы
- Фосфоглицераткиназы
- Альдолазы
- Дифосфоглицератмутаза

3. Дефицит ферментов, участвующих в образовании, окислении и восстановлении глутатиона

- Глютаминцистеинсинтетазы
- Глютатионсинтетазы
- Глютатионредуктазы

4. Дефицит ферментов, участвующих в использовании АТФ

- Дефицит пиримидин-5'нуклеотидазы
- Избыток аденозиндезаминазы
- Дефицит аденозинтрифосфатазы
- Дефицит аденилаткиназы

5. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

1. Дефицит ферментов пентозо-фосфатного ряда

ДЕФИЦИТ ГЛЮКОЗО-6- ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Является X-сцепленной, полная клиническая картина наблюдается у мужчин и гомозиготных женщин, у гетерозиготных женщин клинические проявления варьируемы.

ген G6PD (0Xq28)

Мутация



Дефицит Г-6-ФД



**Уменьшение образования
восстановленного НАДФ и глутатиона**

Снижение связывания кислорода

**Снижение скорости восстановления
метгемоглобина**

**Снижение устойчивости к воздействию
потенциальных окислителей**

Формы:

1. **острый внутрисосудистый гемолиз.**

Встречается повсеместно, но чаще среди представителей европеоидной и монголоидной рас. Развивается в результате приема лекарств, вакцинации, диабетического ацидоза, в связи с вирусной инфекцией. Проявления гемолиза начинаются на 3—6-й день после приема терапевтической дозы препарата;

2) **фавизм**, связанный с употреблением в пищу или вдыханием цветочной пыльцы некоторых бобовых (*Vicia fava*);

3) **гемолитическая болезнь новорожденных**, не связанная с гемоглобинопатией, с групповой или резус-несовместимостью, осложняющаяся иногда ядерной желтухой;

4) **наследственная хроническая гемолитическая анемия** (несфероцитарная), обусловленная недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах;

5) бессимптомная форма.

1. Дефицит ферментов пентозо-фосфатного ряда

Клиника

Анемический синдром характеризуется: головокружением обмороками, иногда потерями сознания слабостью, низкой трудоспособностью одышкой и ощущением учащенного сердцебиения, колющие боли в грудной клетке при физической нагрузке шумом в ушах, мушками перед глазами

Тромботический синдром характеризуется: образованием тромбов, чаще в мелких сосудах в результате стимуляции свертывания крови. И определяется рядом особенностей: образованием язв передней поверхности голени болью в кончиках пальцев, ушах и носу.

Гемолитический синдром характеризуется: болью в области поясницы изменением цвета мочи (красной, черной) отеками лица

Диагностика

Специфический ферментный анализ - определение уровня ГбФД

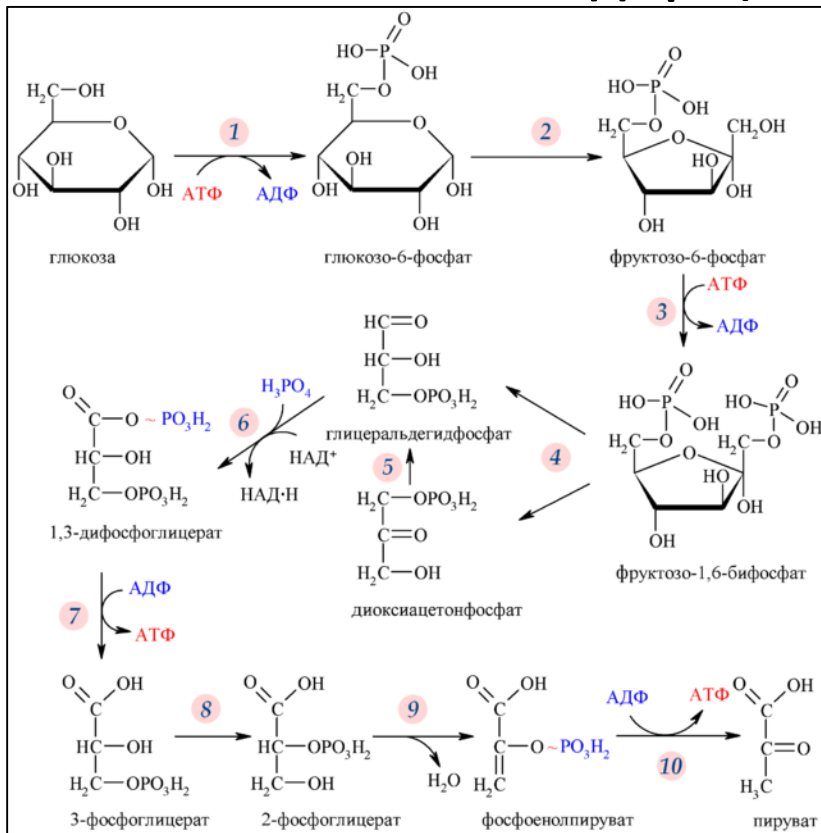
На ранних этапах гемолитического эпизода можно обнаружить тельца Гейнца, которые, возможно, являются частицами погибшей цитоплазмы или денатурированного гемоглобина; однако у пациентов с интактной селезенкой они не персистируют, поскольку элиминируются из кровотока.

Скрининговые тесты

Лечение

При остром гемолизе применяется поддерживающая терапия; потребность в гемотрансфузиях возникает редко. Пациентам рекомендуется избегать лекарственных препаратов и других веществ, способных вызывать гемолиз.

2. Дефицит ферментов гликолиза



http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fa/Shema_Glicozida.png/640px-Shema_Glicozida.png

Общий патогенез энзимопатий гликолиза

Понижение активности ферментов гликолиза эритроцитов



Нарушение выработки АТФ



Нарушение ионного состава эритроцитов

Уменьшение способности противостоять действию окислителей

Клиника:

постоянное понижение гемоглобина до 90–110 г/л и периодическими гемолитическими кризами. У некоторых содержание гемоглобина никогда не снижается, болезнь проявляется лишь небольшой желтушностью склер. Значительно реже - выраженная желтуха.

Селезенка увеличивается у большинства больных. Возможно увеличение печени.

Единичные описанные случаи **наследственного дефицита активности глюкозофосфатизомеразы** сопровождаются **тяжелой гемолитической анемией**. При дефиците других ферментов клинические проявления могут отсутствовать, однако описаны случаи очень тяжелых форм ферментативного дефекта эритроцитов.

2. Дефицит ферментов гликолиза

ДЕФИЦИТ ПИРУВАТКИНАЗЫ

Аутосомно-рецессивный

Ген PKM (15q22-q26), PKL и PKD 1q21

Встречается более часто в северной Европе и Китае (в некоторых регионах более 1% населения)

Более характерна хроническая гемолитическая анемия с постоянно высоким уровнем ретикулоцитов (кризы редки, механизмы гемолиза не известны)

Клиника:

- Тяжесть гемолиза переменна: от пируваткиназы жизнеугрожающего тяжелого гемолиза у новорожденных, требующего переливания эритроцитарной массы до легкого гемолиза, компенсируемого костномозговым кроветворением
- При тяжелом течении хроническая желтуха, камни в желчном пузыре, транзиторные апластические кризы (парвовирус), дефицит фолата, редко язвы на коже
- спленомегалия

2. Дефицит ферментов гликолиза

Диагностика

- Анемия различной степени выраженности пируваткиназы
- Лабораторные признаки гемолиза (ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, повышение лактатдегидрогеназы, снижение гаптоглобина)
- Характерно отсутствие телец Гейнца в эритроцитах
- Биохимическое исследование активности пируваткиназы в лизате эритроцитов
- Молекулярно-генетические методы выявления мутаций, делеций, инсерций, лежащих в основе нарушения продукции и функции пируваткиназы

Лечение

- Спленэктомия у пациентов, зависящих от трансфузий донорских эритроцитов в возрасте старше 3-х лет
- Прием фолиевой кислоты
- Заместительная терапия донорскими эритроцитами
- Аллогенная трансплантация костного мозга
- холецистэктомия

5. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

Дефекты синтеза δ -аминолевулиновой кислоты

X-сцепленные

Встречаются сравнительно редко, преимущественно у мужчин

В результате дефицита одного из ферментов синтеза гема развивается порфирия. При порфирии из-за нарушения синтеза гема снимается механизм обратной связи, прекращается ингибирование скорости-лимитирующего фермента АЛК-синтетазы, поэтому при легких формах порфирии удается поддерживать адекватный синтез гема (анемия не развивается), а происходит накопление промежуточных продуктов.

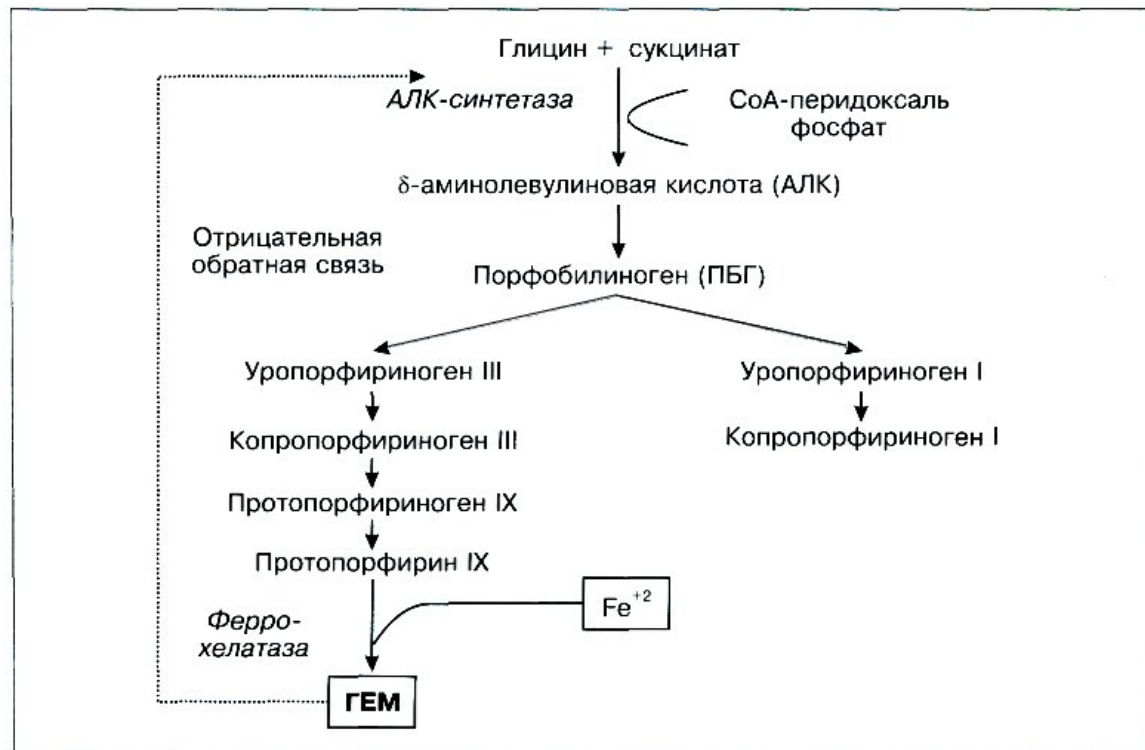


Рис. 26. Биосинтез гема. δ -аминолевулиновая кислота (АЛК) образуется путем соединения глицина и сукцината. В этом процессе участвуют пиридоксальфосфат и АЛК-синтетаза. Реакция синтеза гема контролируется механизмом обратной связи. 2 молекулы АЛК конденсируются в монопиррольную форму порфобилиногена (ПБГ). 4 молекулы ПБГ формируют тетрапиррольное кольцо уропорфириногена. Образуется 2 изомерных формы, I и III. В основном в синтезе гема участвует изомер III. Синтез гема включает образование копропорфириногена и протопорфириногена с последующим присоединением Fe^{+2} .

<http://bono-esse.ru/blizzard/img/Lab/Anemia/r26.jpg>

5. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

Преимущественное поступление железа в печень приводит к развитию цирроза, в поджелудочную железу - к сахарному диабету, накопление железа в яичках - к евнухоидизму, в надпочечниках - надпочечниковой недостаточности.

Клинические проявления болезни зависят от выраженности анемии и признаков избыточного отложения железа в организме.

У больных в молодом возрасте анемия в большинстве случаев невыраженная (80-90 г/л), однако гемоглобин постепенно падает до 50-60 г/л.

Содержание ретикулоцитов нормальное или несколько сниженное. Эритроциты гипохромные, отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз, отдельные мишеневидные эритроциты

В костном мозге - гиперплазия красного ростка, увеличен процент базофильных, полихроматофильных и снижено количество оксифильных эритрокариоцитов, много кольцевидных сидеробластов. Характерны признаки неэффективного эритропоэза, который определяется как анемия с относительной или абсолютной ретикулоцитопенией. Содержание железа в сыворотке значительно повышено (до 100 мкмоль/л), трансферрин насыщен железом почти на 100%. При исследовании содержания порфиринов в эритроцитах у некоторых больных обнаруживается снижение протопорфирина до 3-9 мкмоль/л (норма 18-90 мкмоль/л) и повышение копропорфирина до 60-75 мкмоль/л (норма до 12 мкмоль/л). В отдельных случаях снижается как протопорфирин, так и копропорфирин. Содержание δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче нормальное.

5. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

БОЛЕЗНЬ ГЮНТЕРА

Аутосомно-рецессивное

Частота заболеваний 1:1000000

10q26.1-q26.2 (уропорфирин-3-синтаза)

Проявляется уже на 1-м году жизни, но иногда - и позже (на 4-5-м годах)

Наряду с нормальным клоном эритроцитов у больных существует и патологический клон, в клетках которого в связи с ферментным дефектом накапливается много уropopфирина.

Клиника

Воспалениями и язвами поражаются хрящи, уши, нос, изменяя и деформируя их. Так же покрываются язвами веки. Постепенно человек становится живой мумией. Больные должны избегать солнечного света.

Характерны повышенно развитый волосяной покров (гипертрихоз, густые брови, длинные ресницы), розовато-коричневое окрашивание зубов (эритродонтия) в связи с отложением в эмали и дентине порфиринов. При исследовании в ультрафиолетовых лучах зубы дают яркое порпурно-красное свечение.

Типично выделение мочи, окрашенной в красный цвет (симптом, ранее всего замечаемый родителями больного ребенка).

Определяется увеличение селезенки (иногда - и печени), сочетающееся с гемолитической анемией.

Летальный исход может наступить ещё в детстве.



http://vlanamed.com/wp-content/uploads/2013/04/bolezni_guntera.jpg



https://cs9.pikabu.ru/post_img/big/2017/07/18/6/1500371076213169663.jpg

5. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе порфиринов

Лечение

Предложена трансплантация стволовых клеток пуповинной крови, но, к сожалению, шансы найти нужного донора приравнены к нулю

В литературе есть сообщения о нескольких случаях успешного применения трансплантации костного мозга

Бета-каротин, активированный уголь, холестирамин неэффективны даже в больших дозах. Переливание эритроцитарной массы немного улучшает течение болезни, однако эффект от этой процедуры непродолжительный, а возможный риск при регулярных трансфузиях превышает потенциальную пользу.

Пациентов нужно оберегать от солнечных лучей, применять специальные фотозащитные средства.

Гемоглинопати

1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине

- Нарушение полимеризации гемоглобина - Hb S (серповидноклеточная анемия)
- Нестабильные гемоглобины (быстрая преципитация при окислении) (Hb Köln)
- Повышенная кристаллизация гемоглобина – HbC
- M гемоглобины (метгемоглобинемия) (Hb Milwaukee)
- Нарушение сродства к кислороду увеличение – (гемоглобин Zurich) – полицитемия
снижение – (гемоглобин Kansas) – цианоз, псевдоанемия

2. Нарушение синтеза цепей глобина

- α -талассемия (α^+ -талассемия и α^0 - талассемия)
- β -талассемия (β^+ -талассемия и β^0 - талассемия)
- $\delta\beta^-$, $\gamma\delta\beta^-$, $\alpha\beta^-$ - талассемии

3. Ассоциированные с фенотипом талассемии

- HbE
- Hb Lepore
- Hb Terrant

1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Аутосомно-рецессивный

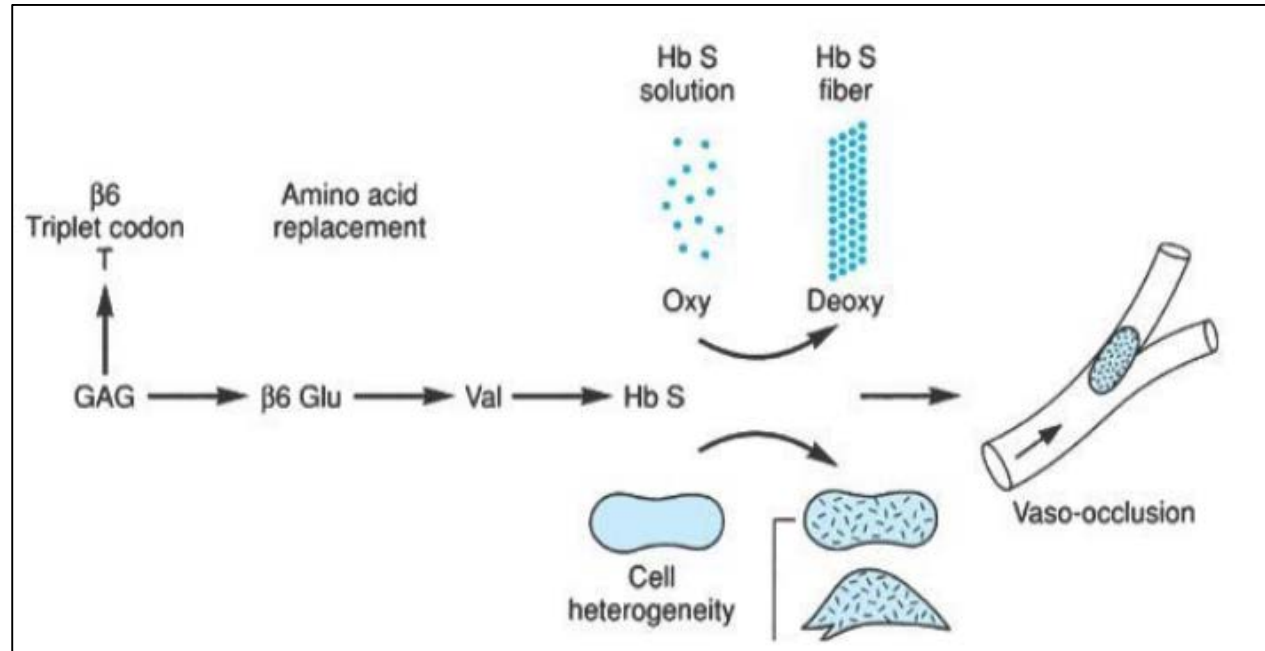
Распространена в странах Африки, Ближнего и Среднего Востока, Средиземноморского бассейна, Индии (до 40% носительства)

Проявляется к 4-5 месяцу жизни

Содержание серповидных эритроцитов достигает 90%.

Рано развивается гемолитическая анемия, задержка физического и умственного развития.

Характерны нарушения развития скелета: башенный череп, утолщение лобных швов черепа в виде гребня, кифоз грудного или лордоз поясничного отдела позвоночника.



Точечная мутация в 6 кодоне гена β -цепи глобина приводит к замещению глютаминовой кислоты на валин.

Включение β s-цепи в тетрамер приводит к образованию Hbs

Нерастворимость деоксигенированного Hbs приводит к его полимеризации и, как следствие, к снижению деформабельности и образованию серповидных Эр
Окклюзия микрососудов и разрушение Эр

Периоды: 1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине

I - с 6 месяцев до 2-3 лет,

II - с 3 до 10 лет,

III - старше 10 лет.

Ранние сигналы: артралгии, симметричное опухание суставов конечностей, боли в груди, животе и спине, желтушность кожи, спленомегалия. Дети с серповидно-клеточной анемией относятся к категории часто болеющих. Степень тяжести течения серповидно-клеточной анемии тесно коррелирует с концентрацией HbS в эритроцитах: чем она выше, тем тяжелее выражена симптоматика.

Клиника

- Хроническая анемия
- Серповидноклеточный криз (острые боли в костях, спине, животе, конечностях, селезенке), обусловленные окклюзией сосудов и развитием инфарктов в тканях
- Склонность к инфекциям (асплевния)
- Гемолитические, апластические кризы
- Неврологические осложнения (ишемические и геморрагические инсульты, судороги, головные боли, рвота, фотофобия...)
- Почечная недостаточность, гипостенурия, протеинурия, гематурия ● Легочная гипертензия, отек легкого
- Ретинопатия
- Язвенные поражения кожи
- Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
- Полиорганная недостаточность
- Замедление физического развития, изменения костей

1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине

Поражения печени:

- Желчнокаменная болезнь, проявляющаяся в детском возрасте
- Острый печеночный криз с поражением гепатоцитов (гепатомегалия, нарастание желтухи, лихорадка, увеличение АСТ и билирубина), обусловленный ишемией, 3-14 дней, возможно развитие печеночной недостаточности
- Острый печеночный криз с секвестрацией (быстрое увеличение размеров печени и падение гемоглобина в крови)
- Острый печеночный криз с внутрипеченочным холестазом (гипербилирубинемия без температуры, боли в печени, лейкоцитоз, печеночная недостаточность и смерть)

Клиника у женщин:

- Дисменоррея
- Кисты яичника
- Фиброкистоз молочной железы
- Осложненная беременность и ее высокий риск для плода и матери

Клиника у мужчин:

- Приапизм
- Импотенция
- Гипогонадизм (редко)

1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине

Диагностика:

Важная задача определение типа заболевания (HbSS, HbSC, HbS+ β -талассемия)

- Электрофорез гемоглобина на целлюлозоацетатной пленке при pH 8,4
- Электрофорез гемоглобина на цитратном агаре при pH 6,2
- Тест на растворимость гемоглобина
- Днк-типирование (ПЦР рестрикционный анализ, аллель специфическая гибридизация и др.)
- Оценка морфологии эритроцитов (серповидные – при HbSS, мишеневидные – при сочетании с β талассемией, гипохромные микроцитарные дискоциты – при HbSC)
- Снижение гематокрита, Эр, Нв, нормохромные Эр при HbSS и при сочетании с β -талассемией
- Ретикулоцитоз
- Увеличение неконъюгированного билирубина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы
- Снижение гаптоглобина
- Появление Howell-Jolly телец в Эр
- Лейкоцитоз и тромбоцитоз только при HbSS – варианте

1. Нарушение последовательности аминокислот в глобине

Лечение

- Заместительная терапия донорскими эритроцитами (поддержание Hb на уровне 10 г/дл, HbS < 50%)
- Назначение препаратов, увеличивающих количество HbF:
 - Гидроксимочевина (ингибция ребонуклеотидредуктазы – увеличение FНb, 0,15-0,3 мг/кг)
 - 5-азацитидин (гипометилирование ДНК-увеличение экспрессии гена γ -глобина – увеличение FНb)
 - Децитабин (гипометилирование ДНК-увеличение экспрессии гена γ -глобина – увеличение FНb)
 - Аргинин бутират (ингибитор гистондеацетилазного комплекса, большие дозы 30-40г/день, перемежающийся режим из-за снижения эффективности 4 дня каждые 4 недели)
- эритропоэтин
- Профилактика тромбозов
- Профилактика инфекций
- Купирование болевого синдрома
- Аллогенная трансплантация костного мозга

Так же ученые из Университета Калифорнии испытали на мышах метод генетической терапии серповидноклеточной анемии, использующий технологию CRISPR/Cas9. Результаты испытаний говорят о том, что внесенные в геном изменения действительно сохраняются на протяжении длительного времени. Однако пока эффективность внесения генетических «поправок» достаточно низкая, а безопасность терапии даже не исследовалась. Работа опубликована в журнале *Science Translation Medicine*.

2. Нарушение синтеза цепей глобина

Талассемии – гетерогенная группа врожденных анемий, обусловленных нарушением синтеза одной или более цепей глобина в тетрамерной структуре гемоглобина.

Аутосомно-доминантный тип наследования



<http://medservices.info/wp-content/uploads/pep-vn/1d/1d55898b/intermediate-thalassemia-7f-520x593.jpg>

2. Нарушение синтеза цепей глобина

α -ТАЛАССЕМИЯ

Обусловлена мутациями генов HBA1 и HBA2 (16p13.3), кодирующих альфа мономер. Есть всего 4 локуса, кодирующего α -цепи. Наличие мутации в одном из локусов приводит к минимальным клиническим проявлениям. Нарушения в двух локусах выражаются лёгкой формой анемии. При мутациях в трёх локусах возникает значительное уменьшение продукции α -глобина. При этом избыточные цепи β -глобина образуют тетрамеры — гемоглобин H.

Характер заболевания может варьироваться от лёгкой до тяжёлой картины гипохромной микроцитарной анемии. Присутствие мутаций во всех четырёх аллелях альфа-глобина не совместимо с жизнью. Ребёнок с такой патологией погибает внутриутробно или вскоре после рождения. Из пуповинной крови таких детей можно выделить **гемоглобин Барта**

Характерно отсутствие увеличения HbF и HbA2

2. Нарушение синтеза цепей глобина

Клиника

гипохромная анемия, анизоцитоз эритроцитов, наличие мишеневидных форм эритроцитов (пятно гемоглобина в центре клетки, напоминающее мишень). При этом содержание сывороточного железа нормальное или повышенное.

Компенсаторная гиперплазия костного мозга ведёт к нарушениям в строении лицевого черепа. Череп может стать квадратным, башенным; нос приобретает седловидную форму; нарушается прикус и расположение зубов. Отмечается желтушность кожи и слизистых оболочек. Селезёнка и печень увеличены. Больные подвержены инфекционным заболеваниям. Рано начавшаяся анемия обуславливает физическое и умственное недоразвитие ребёнка.

Лечение

- Гемотрансфузии
- Хелаторы железа (десферал 25-50 мг/кг)
- Трансплантация костного мозга
- спленэктомия
- Генотерапия
- 5-азацидин и децитабин
- Эритропоэтин
- Аргинин бутират
- Гидроксимочевина
- Фолиевая кислота, цинк содержащие препараты

2. Нарушение синтеза цепей глобина

β-ТАЛАССЕМИЯ

Обусловлена мутацией гена HBB (11p15), кодирующей β-цепь глобина

Клиника:

- Анемия
- Желтуха
- Желчнокаменная болезнь
- Гепатиты
- гепатоспленомегалия
- Изменения скелета (остеопороз, истончение коркового слоя костей, патологические переломы, изменения костей черепа и конечностей)
- Кардиомиопатия (гемосидероз, анемия)
- Эндокринная недостаточность (гипотиреоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет и др)

ТИП	гетерозиготная	ГОМОЗИГОТНАЯ
β-талассемия β ₀	Талассемия minor HbA ₂ > 3,5%	Талассемия major HbF-98%, HbA ₂ -2%
β-талассемия β ₊	Талассемия minor HbA ₂ > 3,5%	Талассемия major HbF-70-80%, HbA ₂ - вариаб. HbA-10-20%
δ,β-талассемия и врожденный персистирующий HbF	Талассемия minor HbF 5-20% HbA ₂ N или	Талассемия intermedia HbF – 100%
Hb Lepore	Талассемия minor HbLepore- 10% HbA – 80-90%	Талассемия major или intermedia HbF 80% HbLepore- 10-20% HbA и HbA ₂ отсутствуют

Точечные мутации/делеции гена



Нарушение синтеза РНК



отсутствие/резкое уменьшение производства β-цепей



гемоглобин А вытесняется гемоглобином F

2. Нарушение синтеза цепей глобина

Диагностика

- Гипохромия и микроцитоз, базофильная пунктация Эр
- Снижение гемоглобина
- Мишеневидные и каплевидные эритроциты
- Сморщенные и перекрученные эритроциты (лептоциты) с тельцами
- Нормобласты в периферическом анализе крови
- Раздражение эритроидного ростка
- Невыраженный ретикулоцитоз (2-8%)
- Лейкоцитоз, умеренный нейтрофилез
- Нормальное содержание тромбоцитов
- Увеличение осмотической стойкости эритроцитов
- Увеличение фетального гемоглобина
- Снижение длительности жизни эритроцитов (^{51}Cr)
- Электрофорез гемоглобина (↓HbA ↑HbF ↑HbA₂)
- Увеличение неконъюгированного билирубина
- Увеличение ЛДГ
- Увеличение АСТ (при нормальной АЛТ)
- Резкое снижение или отсутствие гаптоглобина и гемопексина
- Уменьшение аскорбиновой кислоты
- Снижение фолиевой кислоты
- Возможно снижение II, V, VII, IX, X факторов свертывания (гепатит, перегрузка железом)
- Увеличение отложения гемосидерина

2. Нарушение синтеза цепей глобина

Лечение:

Частые переливания крови (раз в несколько недель), которые сочетают с приемом препаратов, выводящих лишнее железо из организма;

Пересадка костного мозга – единственный метод, который помогает полностью излечить человека от талассемии.

Лекарственные препараты при талассемии назначают только для коррекции симптомов и осложнений. Медикаментозной терапии самого заболевания не существует.



<https://lechenie-simptomy.ru/wp-content/uploads/2017/06/legkaya-forma-talasseмии.jpg>

Список литературы:

1. Генетика в клинической практике : руководство для врачей / В. Н. Горбунова, М.А. Корженевская, Л.Е. Анисимова, Е.В. Карпова –Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 329 с.
2. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.
3. <https://www.msmanuals.com>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1435/>
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан
6. <https://nplus1.ru/news/2016/10/13/scacrispr>