

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТАЛАССЕМИИ

Талассемия

Заболевание, наследуемое по рецессивному типу, характеризующееся нарушением синтеза одной или нескольких глобиновых цепей, в результате чего нарушается процесс образования гемоглобина и функция эритроцитов.

Норма



Талассемия

Деформированные эритроциты

Виды талассемий

Различают несколько видов талассемии, в зависимости от того, синтез какой из глобиновых цепей нарушен.

В зависимости расположения генетической мутации различают:

А-талассемии;

В-талассемии;

АВ-талассемию.

А-талассемии

Характеризуются дефектом одного или нескольких генов, расположенных в 16 паре хромосом и ответственных за синтез α -цепей глобина. При данной форме заболевания β -цепи глобина образуются с нормальной скоростью и в нормальном количестве. Однако синтез α -цепей нарушен, из-за чего невозможно образование нормального глобинового комплекса (состоящего из двух α -цепей и двух β -цепей). Образующийся при этом гемоглобин состоит полностью или почти полностью из β -цепей и не способен транспортировать газы в организме.

В-талассемии (анемию Кули).

Данная группа заболеваний встречается гораздо чаще, чем а-талассемии. Принцип возникновения такой же, только дефектный ген располагается в 11 паре хромосом, что приводит к уменьшению количества синтезируемых β -глобиновых цепей.

В результате образуется нестабильный гемоглобиновый комплекс, состоящий только из α -цепей. Он быстро подвергается разрушению, что приводит к разрушению содержащих его клеток (эритробластов в красном костном мозге или эритроцитов в периферической крови).

Причины талассемии

Факторами, которые могут привести к генетическим мутациям, являются:

1. Ионизирующая радиация.
2. Химические мутагены. (при добыче нефти, угля и т. д.) и в повседневной жизни (например, бензол, входящий в состав бензина).
3. Лекарственные препараты. В основном противоопухолевые (цитостатические), а также некоторые другие медикаменты (например, колхицин)
4. Вирусные заболевания..
5. Курение. Табачный дым, вдыхаемый при выкуривании сигареты, содержит множество химических соединений (бензол, фенол и другие), обладающих мутагенной активностью
6. Алкогольные напитки. Этиловый спирт, входящий в состав алкогольных напитков, снижает устойчивость клеток организма к действию различных мутагенов, повышая риск развития генетических мутаций.

Клиника

Бледность кожных покровов.

Слабость и повышенная утомляемость

Снижение концентрации внимания.

Замедление роста

Непереносимость физических нагрузок.

Язвы кожных покровов.

Увеличение печени и селезенки.

Деформация костей при талассемии проявляется:

увеличением костей черепа (голова непропорционально большая);

уплощением переносицы;

сужением глазных щелей (из-за чрезмерного разрастания формирующих их костей лицевого скелета);

увеличением верхней челюсти и выступанием верхних зубов («лицо бурундука»);

утолщением позвонков;

расширением длинных трубчатых костей (сопровождается нарушением их структуры, что повышает риск переломов).

Деформация костей при талассемии проявляется:

увеличением костей черепа (голова непропорционально большая);

уплощением переносицы;

сужением глазных щелей (из-за чрезмерного разрастания формирующих их костей лицевого скелета);

увеличением верхней челюсти и выступанием верхних зубов («лицо бурундука»);

утолщением позвонков;

расширением длинных трубчатых костей (сопровождается нарушением их структуры, что повышает риск переломов).



последствиями избытка железа в организме являются:

Поражение гипофиза. Избыточное отложение железа в гипофизе может привести к нарушению его функции, результатом чего будет замедление роста, нарушение физического и умственного развития, нарушение полового созревания.

Поражение сердца. Железо накапливается в сердечной мышце и разрушает мышечные клетки, которые впоследствии замещаются соединительной (рубцовой) тканью. Наличие рубцов нарушает нормальную работу сердца, что может проявляться различными заболеваниями (нарушениями ритма и частоты сердечных сокращений, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и др.).

Поражение печени. Разрушение клеток печени и разрастание в ней рубцовой (фиброзной) ткани характеризуется нарушением ее функций. Это может проявляться отсутствием аппетита, нарушением пищеварения, прогрессирующим снижением веса, частыми инфекционными заболеваниями и повышенной кровоточивостью (большинство факторов, отвечающих за свертывание крови, образуется в печени). При отсутствии соответствующего лечения возможно развитие цирроза (состояния, при котором большая часть печени замещается фиброзной тканью) и/или рака печени.

Поражение почек. Отложение железа в почках приводит к нарушению их способности образовывать и выделять мочу, в результате чего в организме накапливается вода, а также множество конечных продуктов обмена веществ, которые в норме выводились с мочой. Наиболее тяжелым проявлением поражения почек является развитие почечной недостаточности, что часто требует лечения гемодиализом (аппаратом искусственной почки).

Поражение кожи. Отложение железа в глубоких слоях кожи обуславливает изменение ее цвета и появление пятен темно-бронзового оттенка.

Поражение легких. Характеризуется нарушением дыхательной функции органа, что еще больше усугубляет недостаток кислорода в организме.

Проявлениями усиленного распада эритроцитов являются:

1. желтушность кожных покровов;
2. уратовый диатез;
3. увеличение селезенки.

Диагностика талассемии



- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- дополнительные лабораторные исследования;
- рентгенологическое исследование;
- ультразвуковое исследование;
- пункция костного мозга;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Изменения общего анализа крови при талассемии

Показатель	Что обозначает	Норма	Изменения при талассемии
Форма эритроцитов	Образующиеся при талассемии «лишние» цепи глобина не используются в синтезе гемоглобина, а скапливаются в центре клетки, что при исследовании в световом микроскопе придает эритроциту характерный внешний вид мишени.	Эритроциты однородно красного цвета, круглые, все одинакового размера.	Эритроциты овальной или округлой формы, представляющие собой светлые клетки с темным пятном в центре (<i>мишеневидные эритроциты</i>).
Размер эритроцитов	В результате нарушения образования гемоглобина развивается микроцитоз , характеризующийся образованием эритроцитов маленького диаметра.	7,5 – 8,3 мкм.	3 – 6 мкм.
Средний объем эритроцита (МСV)	Данный показатель вычисляется гематологическим анализатором посредством деления суммы объемов всех клеточных элементов на количество эритроцитов. Дает более точную информацию, чем простое определение размеров эритроцитов при исследовании под микроскопом. У детей и у пожилых людей средний объем эритроцитов может быть несколько повышен, что не является отклонением от нормы.	75 – 100 кубических микрометров (мкм ³).	Менее 70 мкм ³
Количество эритроцитов	При талассемии образуется большое количество маленьких эритроцитов, однако большинство из них очень быстро разрушается в селезенке, следствием чего является снижение общего числа данных клеток в крови.	Мужчины (М): 4,0 – 5,0 x 10 ¹² /л.	Менее 4,0 x 10 ¹² /л.
		Женщины (Ж): 3,5 – 4,7 x 10 ¹² /л.	Менее 3,5 x 10 ¹² /л.

<p>Общее количество гемоглобина</p>	<p>При талассемии синтез гемоглобина нарушен в различной степени (<i>в зависимости от формы заболевания</i>), в результате чего общее его количество в периферической крови снижено.</p>	<p>М: 130 – 170 г/л. Ж: 120 – 150 г/л.</p>	<p>В зависимости от формы заболевания может быть нормальным или сниженным, вплоть до 10 г/л.</p>
<p>Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС)</p>	<p>Высчитывается гематологическим анализатором и дает более точные данные о содержании гемоглобина именно в эритроцитах, а не в общем объеме крови. Вычисляется путем деления общего гемоглобина на показатель гематокрита.</p>	<p>320 – 360 г/л.</p>	<p>Менее 300 г/л.</p>
<p>Количество тромбоцитов</p>	<p>При длительном течении заболевания может развиваться явление гиперспленизма, для которого характерно снижение количества всех клеток крови, в том числе и тромбоцитов.</p>	<p>180 – 320 x 10⁹/л.</p>	<p>Нормальное или сниженное.</p>
<p>Количество лейкоцитов</p>	<p>При талассемии отмечается склонность к частым инфекционным заболеваниям, что характеризуется повышением концентрации лейкоцитов. Однако при развитии гиперспленизма их количество в крови может уменьшаться, поэтому при оценке данного лабораторного показателя следует учитывать общее состояние пациента.</p>	<p>4,0 – 9,0 x 10⁹/л.</p>	<p>Варьирует в зависимости тяжести талассемии и общего состояния пациента.</p>

Количество ретикулоцитов	Талассемия характеризуется усиленным процессом кроветворения в костном мозге, в результате чего в кровотоке выделяется большое количество молодых форм эритроцитов.	М: 0,24 – 1,7%.	2,5 – 4% и более.
		Ж: 0,12 – 2,05%.	3 – 5% и более.
Гематокрит	Данный показатель отображает отношение общего объема клеточных элементов крови к объему плазмы. Так как эритроциты являются основными клеточными элементами крови, снижение их количества и размеров при талассемии отразится на значении гематокрита.	М: 42 – 50%.	менее 32%.
		Ж: 38 – 47%.	менее 38%.
Цветовой показатель	Отображает содержание гемоглобина в эритроцитах. При талассемии глобиновые цепи сконцентрированы в центре красных клеток крови, а количество нормального гемоглобина уменьшено, в результате чего цветовой показатель будет снижен.	0,85 – 1,05.	0,5 и ниже.
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	В сосудистом русле эритроциты находятся в «подвешенном» состоянии в плазме крови. Если поместить кровь в пробирку и добавить туда антикоагулянт (<i>вещество, предотвращающее процессы свертывания крови</i>), то через некоторое время кровь разделится на два слоя - более тяжелые эритроциты осядут на дно пробирки, а более легкая плазма останется на поверхности. СОЭ определяется отрицательными зарядами на поверхности мембран эритроцитов, которые отталкиваются друг от друга, препятствуя оседанию клеток. При талассемии снижено как общее количество эритроцитов, так и их размеры, в результате чего СОЭ будет значительно увеличенной.	М: 3 – 10 мм/час.	более 10 мм/час.
		Ж: 5 – 15 мм/час.	более 15 мм/час.

Биохимический анализ крови

Показатель	Что обозначает	Норма	Изменения при талассемии
Уровень билирубина (общая фракция)	Общее количество билирубина в крови определяется путем сложения количества несвязанной и связанной форм. Данный показатель может быть повышен при усиленном распаде эритроцитов либо при заболеваниях печени и желчевыводящей системы, поэтому его определение носит ориентировочный характер и всегда должно сопровождаться определением отдельных фракций билирубина.	0,5 – 20,5 мкмоль/л.	Чаще повышен, но может быть в пределах нормы.
Несвязанный билирубин	Данная фракция билирубина увеличивается при массивном разрушении эритроцитов в селезенке и в сосудистом русле, а также их предшественников (<i>преимущественно эритробластов</i>) в красном костном мозге.	4,5 – 17,1 мкмоль/л.	Всегда повышен, может достигать нескольких сотен микромоль в 1 литре крови.
Уровень сывороточного железа	Как упоминалось ранее, при талассемии количество железа в крови повышается за счет усиления процессов его всасывания в кишечнике, а также в результате переливания больших объемов донорской крови.	М: 17,9 – 22,5 мкмоль/л. Ж: 14,3 – 17,9 мкмоль/л.	Повышен при тяжелых формах заболевания, особенно в сочетании с увеличением селезенки и печени.
Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)	Данные вещества находятся в клетках печени (<i>гепатоцитах</i>) в больших количествах. Увеличение их уровня в крови свидетельствует о разрушении гепатоцитов и выделении данных ферментов в кровь. Это может быть обусловлено развитием очагов кроветворения в печени либо токсическим действием свободного железа.	М: до 41 Ед/л. Ж: до 31 Ед/л.	При длительном течении заболевания может увеличиваться в десятки раз (<i>в зависимости от степени поражения ткани печени</i>).
Уровень мочевой кислоты	Повышение данного показателя свидетельствует об усиленном процессе распада клеток крови в селезенке.	2,5 – 8,3 ммоль/л.	Может повышаться в несколько раз, особенно при развитии гиперспленизма.

Дополнительные лабораторные исследования

1) **определение общей железосвязывающей способности плазмы** (нормальные значения ОЖСС находятся в интервале от 45 до 77 мкмоль/л. При талассемии количество свободного железа в крови значительно превышает норму. Все активные центры трансферрина находятся в связанном состоянии и практически лишены способности связывать железо, в результате чего ОЖСС снижается.

2) **определение концентрации ферритина в сыворотке крови** (у мужчин – 20 – 250 мкг/л; у женщин – 10 – 125 мкг/л. При талассемии концентрация железа в крови увеличена, при этом количество ферритина может повышаться в десятки или сотни раз.

3) **определение уровня эритропоэтина**- Нормальная концентрация эритропоэтина в крови составляет 10 – 30 мМЕ/мл (международных миллиединиц в 1 миллилитре). При талассемии данный показатель увеличен в несколько раз, что обусловлено избыточной продукцией эритропоэтина почками

Рентгенологическое исследование

Деформацию костей черепа. Отмечается их расширение и снижение плотности на рентгенограмме, что обусловлено разрастанием костномозгового вещества и уменьшением количества костной ткани.

Деформацию длинных трубчатых костей. Проявляется уменьшением плотности костей, их утолщением и искривлением.

Увеличение размеров селезенки и печени.

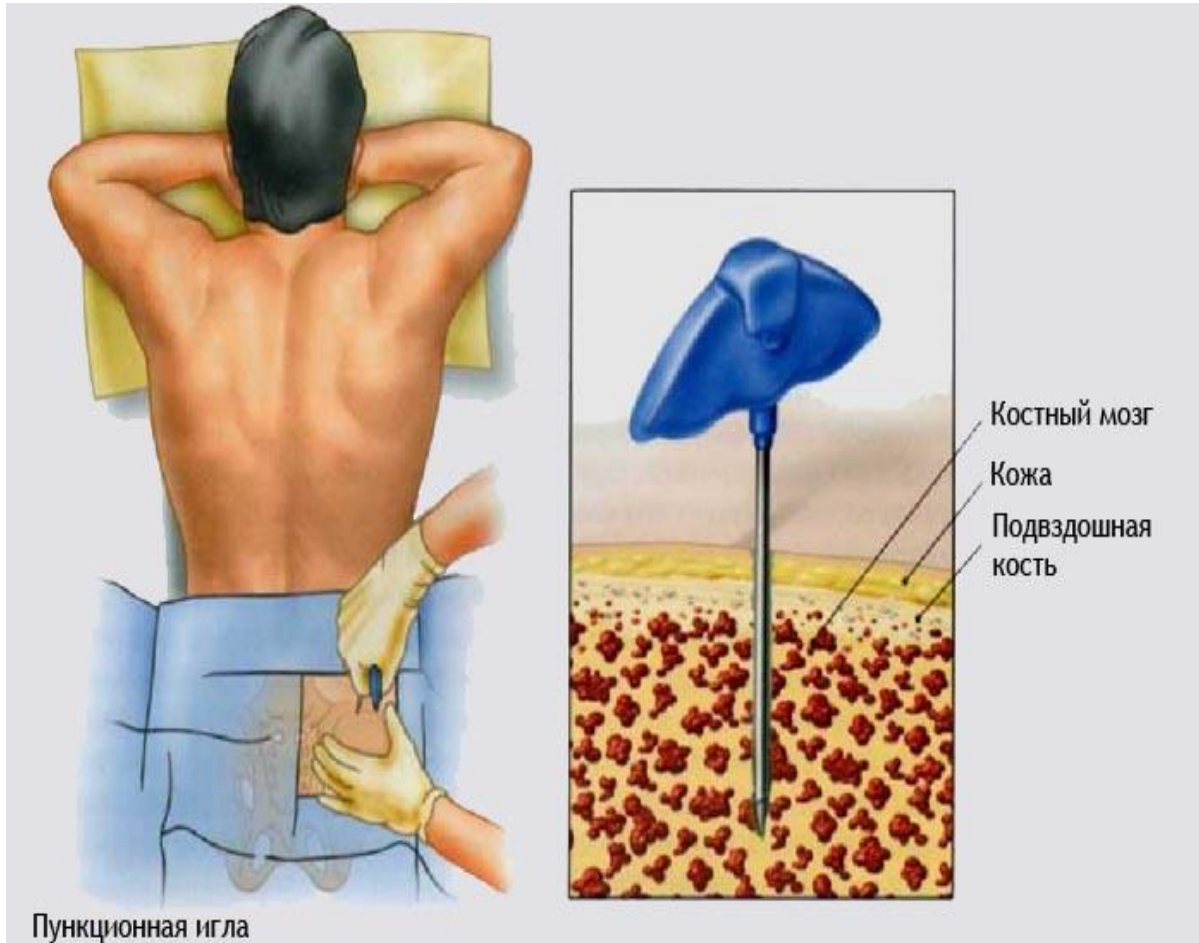
Ультразвуковое исследование

УЗИ печени. Печень увеличена в размерах, повышенной плотности, неоднородной консистенции, с неровными краями. Могут отмечаться более плотные участки, соответствующие разрастанию рубцовой ткани.

УЗИ селезенки. Селезенка значительно увеличена, неоднородной консистенции и повышенной плотности, переполнена кровью.

УЗИ почек и мочевого пузыря. Позволяет выявить наличие камней, образующихся в результате повышенного выделения мочевой кислоты с мочой.

Пункция костного мозга



определяется выраженное увеличение количества клеток, в основном предшественников эритроцитов. Они имеют характерное строение и размер (маленькие светлые клетки со скоплением гемоглобина в центре).

Полимеразная цепная реакция

С помощью данного метода можно выявить мутантный ген и хромосому, в которой он расположен, что позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз талассемии в 99,9% случаев.



ПЦР – полимеразная цепная реакция

Метод разработан Кэрри Мюллисом в 1983 году.

ПЦР – селективная амплификация (клонирование) фрагмента ДНК in vitro.

ПЦР – модель биологических процессов репликации ДНК.

Основными направлениями в лечении талассемии являются

1. повышение уровня эритроцитов и гемоглобина в крови;
2. устранение переизбытка железа;
3. снижение уратового диатеза;
4. хирургическое удаление селезенки;
5. пересадка костного мозга.

Методы повышения уровня эритроцитов и гемоглобина

Название методики	Механизм лечебного действия	Способ применения	Оценка эффективности лечения
Переливание цельной донорской крови	<ul style="list-style-type: none"> • Донорская кровь содержит все клетки крови (<i>эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и лимфоциты</i>). <p>Эффектами переливания донорской крови являются: улучшение доставки кислорода к тканям и органам;</p> <ul style="list-style-type: none"> • уменьшение образования эритропоэтина в почках; • замедление кроветворения в красном костном мозге. 	<p>Цельная донорская кровь назначается довольно редко, ввиду множества побочных реакций. Единственным обоснованным показанием является развитие гиперспленизма с уменьшением количества всех клеток крови. Переливание крови производится 1 – 3 раза в месяц, в зависимости от формы и тяжести заболевания. За 1 раз может быть перелито 500 и более миллилитров крови.</p>	<p>Критериями эффективности лечения являются: уровень гемоглобина более 100г/л;</p> <ul style="list-style-type: none"> • исчезновение бледности кожи и слизистых; • нормализация работы внутренних органов; • нормализация процессов роста и развития; • повышение выносливости и концентрации внимания.
Переливание эритроцитарной массы	<p>Пациенту переливаются чистые (<i>отмытые</i>) эритроциты. Лечебные эффекты такие же, как при переливании цельной крови, однако данный метод характеризуется значительно меньшим количеством осложнений, что обусловлено меньшим количеством иммунорезистентных клеток, поступающих в</p>	<p>В зависимости от показателей гемоглобина и клинической картины заболевания эритроциты переливают от 1 до 3 – 4 раз в месяц. Длительность лечения – пожизненная</p>	<p>Критерии эффективности лечения такие же, как при переливании препаратов цельной крови.</p>

Медикаментозное лечение избытка железа в организме

Название препарата	Механизм лечебного действия	Способ применения и дозы	Оценка эффективности лечения
Десферал (Дефероксамин)	<p>Данный препарат обладает способностью связывать как свободное, так и входящее в состав ферритина и трансферрина железо. Образующиеся при этом комплексы нетоксичны и быстро выводятся из организма.</p>	<p>Назначается при повышении ферритина в сыворотке выше 1000 мкг/л. Препарат вводится внутривенно, капельно, в дозе 20 – 40 мг/кг/день, минимум 5 дней в неделю. Длительность лечения – пожизненная.</p>	<p>•Критериями эффективности лечения являются: уровень сывороточного ферритина менее 250 г/л; •нормализация цвета кожи и слизистых; •нормализация функции внутренних органов (<i>происходит очень медленно и не всегда в полном объеме</i>).</p>
Эксиджад	<p>Механизм действия такой же, как у десферала, однако данный препарат более избирательно фиксирует железо, практически не влияя на обмен других микроэлементов крови.</p>	<p>Принимать внутрь, 1 раз в сутки (<i>желательно в одно и то же время</i>), за 30 минут до еды. Начальная доза 10 мг/кг, при необходимости может быть повышена до 30 мг/кг. Длительность лечения – не менее 1 года.</p>	<p>Критерии эффективности лечения такие же, как при приеме десферала.</p>
Витамин С	<p>Способствует выведению железа из организма.</p>	<p>Принимать внутрь, 2 – 3 раза в день. Рекомендуемая доза – 1 – 3 мг/кг/сутки. Не рекомендуется назначать</p>	<p>Критерии эффективности лечения такие же, как при приеме десферала.</p>

Медикаментозное лечение уратового диатеза

Название медикамента	Механизм лечебного действия	Способ применения и дозы	Оценка эффективности лечения
Аллопуринол	<ul style="list-style-type: none">•Противоподагрический препарат, применяемый для уменьшения количества уратов в крови. <p>Основными эффектами являются:снижение скорости образования мочевой кислоты;</p> <ul style="list-style-type: none">•увеличение скорости выделения мочевой кислоты (<i>через почки</i>).	Внутрь, 3 раза в день, после еды. Начальная доза 70 – 130 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 200 мг. Лечение длительное.	<ul style="list-style-type: none">•Критериями эффективности лечения являются:уровень мочевой кислоты в крови менее 8,3 ммоль/л;•исчезновение болей в суставах;•нормализация функции почек.
Бенемид	Урикозурический препарат, повышающий выделение мочевой кислоты с мочой. Кроме того повышает количество выделяемой в сутки мочи, что препятствует образованию камней в почках и мочевом пузыре.	Внутрь, после еды. Начальная доза – 0,5 г/сутки. Постепенно доза увеличивается, пока не нормализуется концентрация мочевой кислоты в крови (<i>максимум 3 г/сутки</i>). Лечение пожизненное.	<ul style="list-style-type: none">•Критериями эффективности лечения являются:уровень мочевой кислоты в крови менее 8,3 ммоль/л;•исчезновение клинических проявлений уратового диатеза;•повышение концентрации мочевой кислоты в моче (<i>почти в 2 раза</i>).

Хирургическое удаление селезенки

Показаниями к хирургическому удалению селезенки при талассемии являются:

1. Развитие гиперспленизма.
2. Выраженное разрушение эритроцитов в селезенке, требующее частых переливаний эритроцитарной массы.
3. Значительное увеличение мочевой кислоты и ее солей в крови, не поддающееся медикаментозной терапии.
4. Выраженная желтуха, обусловленная выделением большого количества билирубина из разрушаемых эритроцитов.

Пересадка костного мозга

Поиск донора. Костный мозг донора должен максимально соответствовать костному мозгу реципиента по множеству критериев. Рекомендуется, чтобы донор и реципиент не состоял в близком родстве, однако если другого варианте нет – перед пересадкой костного мозга проводится его генетическое исследование (ПЦР), с целью выявления малых форм талассемии, не проявляющихся клинически.

Подготовка донора и забор костного мозга. После проведения многочисленных тестов на совместимость донор госпитализируется. В стерильной операционной под общим наркозом специальной иглой, подсоединенной к шприцу, прокалываются кости таза и бедренные кости, из которых производится забор определенного количества костного мозга. Общий объем полученного материала не должен превышать 2000 мл. На следующий день донор может быть выписан из больницы.

Подготовка реципиента. Чтобы донорский костный мозг прижился, необходимо в первую очередь полностью разрушить собственный костный мозг. С этой целью в течение нескольких дней перед выполнением пересадки реципиент получает максимальные дозы сильнодействующих цитостатических препаратов (бусульфана, циклофосфана), что в идеале должно привести к гибели абсолютно всех кроветворных клеток организма (включая экстрамедуллярные очаги кроветворения в селезенке и печени). Иногда с этой же целью может применяться радиационное облучение тела реципиента.

Введение костного мозга реципиенту. Введение костного мозга производится через катетер –установленную в центральную вену реципиента (чаще подключичную).

Наблюдение за реципиентом. Первые 3 – 4 недели пациенту требуются постоянные переливания всех компонентов крови и прием больших доз антибиотиков, так как предшествующая химиотерапия уничтожила почти все защитные функции организма. Если костный мозг приживется, то через несколько месяцев уровень гемоглобина и всех клеточных элементов в крови пациента начнет повышаться. При нормализации лабораторных данных пациент выписывается из больницы (в среднем через 6 – 8 недель после пересадки). В течение первого года необходим ежемесячный контроль показателей крови, а в дальнейшем сдача общего анализа крови производится раз в полгода.

Спасибо за внимание



Будьте здоровы!