

УДК 616.15-053.2(035.3)
ББК 57.334.11я81
В12

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:

д-р мед. наук, проф. То.Н. Токарёв; д-р мед. наук, проф. **Н.С. Сметанина**;
д-р мед. наук, проф. **А.Г. Румянцев**; д-р мед. наук, проф. **В. А. Максимов**;
д-р мед. наук, проф. **С.А. Румянцев**; **Д.Х. Айвазова**; канд. хим. наук А.П. Андреева;
канд. биол. наук **Г.В. Ермильченко**, канд. биол. наук **Е.Г. Казанец**;
канд. мед. наук **Н.А. Карамян**; канд. мед. наук **Е.С. Ковригина**;
канд. мед. наук **М.В. Красильникова**; канд. мед. наук **Ю.В. Кузнецова**;
канд. мед. наук **О.В. Сахарук**

В12 Гемоглобинопатии и талассемические синдромы / Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н.Токарева, Н.С. Сметаниной. — М.: Практическая медицина, 2015. —448 с.

ISBN 978-5-98811-278-5

Данное руководство для врачей является первым в Российской Федерации изданием по указанной тематике. Изложению основного материала предшествует необходимая для понимания молекулярных основ патологии теоретическая часть, в которой представлены основы эритропоза, биологии, биохимии, клинической патофизиологии эритроцитов и его составных частей (мембраны, метаболических путей, гемоглобина), а также транспорт кислорода, генетическая регуляция и синтез глобиновых и мембранных белков. Особое место отведено структурно-функциональным характеристикам гемоглобинов, обмену железа, классификациям, этногеографии и дифференциальной диагностике важнейших наследственных гемолитических, полицитемических состояний и метгемоглобинемий. В других частях руководства подробно освещаются клинические и профилактические аспекты указанных групп заболеваний, включая медико-генетическое консультирование и пренатальную диагностику. Значительное место занимают вопросы терапии заболеваний (гемотрансфузии, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, спленэктомия, лечение хелаторами железа и др.) и их осложнений.

Для врачей-клиницистов (педиатров, терапевтов, акушеров, трансфузиологов и др.), а также для молекулярных биологов, биохимиков и генетиков.

УДК 616.15-053.2(035.3)
ББК 57.334.11я81

ISBN 978-5-98811 -278-5

© Коллектив авторов, 2014
© практическая медицина .2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИИ.....	12
ВВЕДЕНИЕ.....	15
ЧАСТЫ. ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ЭРИТРОНА	
Глава 1. БИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	21
1.1. Клеточные основы и структура эритрона.....	21
1.1.1. Эритрон и эритроциты.....	21
1.1.2. Теория кроветворения и эритропоэз.....	22
1.1.2.1. Эритропоэз эмбриона и плода.....	24
1.1.2.2. Кроветворение и архитектоника костного мозга.....	27
1.1.2.3. Эритробластический островок.....	29
1.1.2.4. Ранние эритроидные клетки.....	30
1.1.2.5. Продукция эритроцитов и кинетика эритропоэза.....	36
1.1.2.6. Особенности строения эритроидных предшественников.....	37
1.1.2.7. Зрелый эритроцит.....	42
1.1.2.7.1. Функции эритроцитов.....	43
1.1.2.7.2. Структура мембраны эритроцитов.....	44
1.2. Регуляция эритропоэза.....	51
1.2.1. Регуляция эритропоэза на уровне транскрипции.....	52
1.2.2. Регуляция эритропоэза на клеточном и молекулярном уровнях.....	53
1.2.2.1. Положительная регуляция эритропоэза.....	53
1.2.2.2. Отрицательная регуляция эритропоэза.....	56
1.2.3. Апоптоз и кругооборот циркулирующих клеток.....	56
1.2.4. Тканевая гипоксия и эритропоэтин.....	59
1.2.5. Транспорт кислорода и его механизмы.....	60
1.3. Структура, функции, синтез и катаболизм гемоглобина.....	61
1.3.1. Гем.....	62
1.3.1.1. Гем, гемихромы и валентные гибриды.....	65
1.3.2. Глобин.....	68
1.3.3. Гемоглобин и дыхательная функция крови.....	70
1.3.3.1. Доставка кислорода к тканям.....	71
1.3.3.2. Средство гемоглобина к кислороду.....	72
1.3.3.2.1. Факторы, влияющие на кривую диссоциации кислорода... 73	
1.3.3.3. Состояния, связанные с изменениями средства к кислороду.....	75
1.3.3.4. Захват и транспорт углекислого газа.....	77

1.3.4. Разрушение эритроцитов и катаболизм гемоглобина.....	79
1.4. Железо и его гомеостаз в организме человека.....	80
1.4.1. Диета и всасывание железа.....	82
1.4.2. Метаболизм железа в организме.....	86
1.5. Метаболизм и ферментные системы эритроцитов.....	94
1.5.1. Анаэробный путь утилизации глюкозы.....	95
1.5.2. Пентозофосфатный путь утилизации глюкозы.....	98
1.5.3. Метаболизм 2,3-бисфосфоглицерата и доставка кислорода к тканям.....	100
1.5.4. Метгемоглобин и ферментные системы, восстанавливающие гемоглобин.....	101
Глава 2. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ.....	105
2.1. Синтез глобиновых белков и его регуляция.....	105
2.1.1. Нормальные гемоглобины и организация глобиновых генов.....	105
2.1.2. Информационная РНК и ее биологическая роль.....	108
2.1.3. Аномальные гемоглобины.....	111
2.1.3.1. Гемоглобины с гибридными цепями.....	115
2.1.3.2. Гемоглобины с удлинённой глобиновой цепью.....	117
2.1.4. Молекулярные основы α -талассемии.....	118
2.1.5. Молекулярные основы α -талассемии.....	122
2.1.6. Молекулярные основы δ -талассемии.....	127
Литература.....	128

ЧАСТЬ 1. АНЕМИИ И ПОЛИЦИТЕМИИ

Глава 3. ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ПОЛИЦИТЕМИИ, КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ.....	135
3.1. Основные симптомы и синдромы, наблюдаемые при анемиях и полицитемиях, классификация анемий.....	135
3.1.1. Синдром анемии.....	135
3.1.2. Синдром аплазии.....	135
3.1.3. Синдром гемолиза.....	136
3.1.4. Спленомегалия. Гепатолиенальный синдром.....	137
3.1.5. Синдром гиперспленизма.....	139
3.1.6. Постспленэктомический статус.....	139
3.1.7. Синдром дизэритропоэза.....	140
3.1.8. Синдром неэффективного эритропоэза.....	140
3.1.9. Синдром желтухи.....	140
3.1.10. Синдром перегрузки железом.....	142
3.1.11. Синдром сидеропении.....	143
3.1.12. Синдром полицитемии.....	144
3.1.13. Цианозы.....	144
3.2. Классификация анемий.....	145

Глава 4. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	147
4.1. Методы диагностики наследственных гемолитических анемий.....	147
4.1.1. Основные методы, применяемые в диагностике наследственных гемолитических анемий.....	147
4.1.1.1. Клинический анализ крови.....	147
4.1.1.2. Биохимический анализ крови.....	148
4.1.1.3. Иммунологические методы.....	149
4.1.2. Специальные методы, применяемые в диагностике анемий.....	149
4.1.2.1. Цитологические методы.....	149
4.1.2.1.1. Выявление телец включения.....	149
4.1.2.2. Методы исследования метаболизма железа.....	150
4.1.2.3. Осмотическая резистентность эритроцитов.....	155
4.1.2.4. ЭМА-тест.....	157
4.1.2.5. Электрофорез гемоглобинов.....	157
4.1.2.6. Хроматография гемоглобинов.....	160
4.1.2.7. Тесты, применяемые в диагностике некоторых специфических синдромов, вызываемых аномальными гемоглобинами.....	161
4.1.2.7.1. Специфические тесты на HbS.....	161
4.1.2.7.2. Определение HbF цитологическим и биохимическим методами.....	161
4.1.2.7.3. Пробы на нестабильность гемоглобина.....	162
4.1.2.7.4. Спектральный анализ при метгемоглобинопатиях.....	162
4.1.2.7.5. Выявление вариантов гемоглобина с измененными функциональными свойствами.....	163
4.1.2.8. Миелограмма.....	163
4.1.3. Изучение первичной структуры аномальных гемоглобинов.....	163
4.1.4. Молекулярно-генетическое исследование.....	165
4.2. Диагностика эритроцитозов.....	165
4.3. Дифференциальный диагноз наследственных гемолитических анемий ...	166
4.4. Дифференциальная диагностика желтух.....	175
4.4.1. Надпеченочная желтуха.....	175
4.4.2. Печеночная желтуха.....	175
4.4.3. Наследственные желтухи.....	176
4.4.4. Постпеченочная (холестатическая) желтуха.....	181
4.4.5. Врожденные гепатиты.....	181
4.5. Дифференциальная диагностика полицитемических синдромов.....	182
Литература.....	187

ЧАСТЬ III. ВАЖНЕЙШИЕ ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Глава 5. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ И ТАЛАССЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ..	193
5.1. Классификация гемоглобинопатий.....	193
5.2. Номенклатура гемоглобинов.....	196
5.3. Превалирование и этногеографическое распространение.....	196
5.3.1. Средиземноморский регион.....	198

5.3.2. Регион Африки и Западной Азии.....	199
5.3.3. Гемоглинопатии в странах Юго-Восточной Азии.....	200
5.3.4. Гемоглинопатии в странах СНГ.....	201
5.3.5. Другие аномальные гемоглиины, обнаруженные на территории бывшего СССР.....	204
5.3.6. Методы лабораторной диагностики структурных гемоглинопатий.....	205
Глава 6. СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ.....	207
6.1. История и терминология.....	207
6.2. Молекулярные основы серповидности.....	209
6.2.1. Образование полимера.....	209
6.2.2. Взаимодействия HbS с HbA и HbF.....	212
6.2.3. Клеточная серповидность.....	213
6.2.4. Аномалии эритроцитарной мембраны.....	214
6.2.5. Необратимо серповидные клетки.....	214
6.2.6. Мембрана и внутренняя среда.....	216
6.2.7. Мембрана и внешняя поверхность.....	216
6.2.8. Ориентация липидов.....	217
6.2.9. Повышенная адгезия к эндотелию.....	217
6.2.10. Гемоллиз и вазопатия.....	219
6.2.11. Свертывающая система.....	219
6.2.12. Механизм повреждения мембраны.....	220
6.3. Терапевтическая тактика.....	220
6.3.1. Замена дефектного гена.....	220
6.3.2. Фармакологическая стимуляция продукции HbF.....	221
6.3.3. Снижение клеточной концентрации HbS.....	222
6.3.4. Повышение растворимости HbS.....	222
6.3.5. Уменьшение времени пребывания клеток в мелких сосудах.....	223
6.4. Диагностика.....	223
6.4.1. Пренатальная диагностика.....	224
6.4.2. Новорожденные.....	224
6.5. Классификация и клинические проявления серповидноклеточной болезни.....	225
6.5.1. Клинические проявления серповидноклеточной болезни.....	225
6.5.2. Серповидноклеточные кризы.....	225
6.5.2.1. Вазоокклюзионные кризы и их варианты.....	229
6.5.2.1.1. Болевой криз как один из вариантов вазоокклюзионного криза	229
6.5.2.1.2. Острый грудной синдром и бактериальная пневмония.....	231
6.5.2.1.3. Острая боль в животе и абдоминальные кризы.....	232
6.5.2.1.4. Острые поражения ЦНС при серповидноклеточной анемии	233
6.5.2.1.5. Приапизм.....	237
6.5.2.2. Острый селезеночный секвестрационный и гипергемолитический кризы.....	237
6.5.2.3. Апластический и мегалобластный кризы.....	238
6.5.3. Инфекции.....	239
6.6. Хронические повреждения органов.....	243

6.6.1. Сердечно-сосудистая система.....	243
6.6.2. Почки.....	244
6.6.3. Гепатобилиарная система.....	245
6.6.4. Глаза.....	245
6.6.5. Кожа.....	246
6.6.6. Нарушения слуха.....	247
6.6.7. Патологические изменения костно-суставного аппарата.....	247
6.6.8. Легкие.....	249
6.6.9. Рост и развитие.....	249
6.6.10. Психологические аспекты.....	250
6.7. Лечение.....	251
6.7.1. Поддержание устойчивого состояния здоровья.....	251
6.7.2. Болевые кризы.....	252
6.7.3. Гемотрансфузии.....	253
6.7.3.1. Поддерживающие трансфузионные программы.....	254
6.7.4. Трансплантация гемопоэтических клеток костного мозга.....	254
6.7.4.1. Современные показания к ТГСК у пациентов с серповидноклеточной болезнью.....	255
6.7.4.2. Опыт проведения ТГСК при серповидноклеточной болезни в Пезаро (Италия).....	255
6.7.4.3. Французский опыт проведения ТГСК у детей с серповидноклеточной болезнью.....	256
6.7.4.4. Немиелоаблативное кондиционирование при серповидноклеточной болезни.....	258
6.7.4.5. Другие терапевтические подходы.....	258
6.7.5. Подготовка к хирургической операции.....	259
6.7.6. Беременность.....	260
6.8. Смертность и выживаемость больных.....	261
6.9. Другие серповидноклеточные синдромы.....	261
6.9.1. Гетерозиготное носительство HbS (HbAS) — $\alpha_2P_2, \alpha_2P_2^{6Val}$	264
6.9.2. Болезнь HbSC — $\alpha_2P^{6Val}, \rho^{6\wedge}$	264
6.9.3. HbSO Arab — $\alpha_2P^{6Val}, \alpha_2P^{121\wedge 5}$	265
6.9.4. HbSD — $\alpha_2P^{6Val}, \alpha_2\rho^{121Glu}$	265
6.9.5. Серповидноклеточные синдромы с повышением HbF.....	265
6.9.6. S/p-талассемия.....	267
6.9.7. SS/a-талассемия.....	267
Глава 7. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ С, D, E И ИХ ВАРИАНТЫ.....	269
7.1. Гемоглобинопатия С.....	269
7.2. Гемоглобинопатия D.....	270
7.3. Гемоглобинопатия E.....	271
Глава 8. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НОСИТЕЛЬСТВОМ НЕСТАБИЛЬНЫХ ГЕМОГЛОБИНОВ... 274	
8.1. Этиология и патогенез.....	274
8.2. Типы наследования.....	276
8.3. Клинические проявления.....	276
8.4. Диагностика.....	277
8.5. Лечение и прогноз.....	277

Глава 9. МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ.....	280
9.1. Первичные метгемоглобинемии.....	281
9.1.1. Наследственные энзимопенические метгемоглобинемии.....	281
9.1.2. Гемоглобинопатии М.....	285
9.2. Вторичные (приобретенные, токсические) метгемоглобинемии.....	287
Глава 10. ВТОРИЧНЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ.....	290
10.1. Гемоглобинопатии, обусловленные носительством аномальных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду.....	290
10.2. Семейный наследственный эритроцитоз.....	292
Литература.....	295

ЧАСТЬ IV. ТАЛАССЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Глава 11. ТАЛАССЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: РАСПРОСТРАНЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ.....	299
11.1. Классификация основных талассемических синдромов.....	299
11.2. Корреляция генотипа и фенотипа при талассемии.....	300
11.3. Актуальность создания и проведения профилактических и лечебных программ.....	306
Глава 12. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТАЛАССЕМИЙ.....	308
Глава 13. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ρ -ТАЛАССЕМИИ.....	313
13.1. Большая форма.....	313
13.2. Промежуточная форма.....	318
13.2.1. Осложнения промежуточной формы.....	319
13.2.2. Лечение промежуточной формы.....	323
13.2.2.1. Трансфузионная и хелаторная терапия.....	323
13.2.2.2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.....	324
13.2.2.3. Фармакологическая стимуляция синтеза HbF.....	325
13.2.2.4. Общие рекомендации по ведению больных с промежуточной формой.....	325
13.3. Малая форма.....	326
13.4. Минимальная форма.....	326
Глава 14. α -ТАЛАССЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ.....	327
14.1. Гемоглобинопатия H.....	328
14.2. Синдром водянки плода с Hb Bart's.....	330
Глава 15. СОЧЕТАНИЕ ТАЛАССЕМИЙ СО СТРУКТУРНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕМОГЛОБИНА.....	331
15.1. E/ ρ -талассемия.....	331
15.1.1. Лечение.....	332
15.1.2. Осложнения.....	333
15.2. S/ ρ -талассемия.....	335
Глава 16. ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ И СПЛЕНЭКТОМИЯ.....	336
16.1. Гемотрансфузионная терапия при большой форме ρ -талассемии.....	336
16.1.1. Отбор доноров.....	336

16.1.2. Переливание компонентов крови.....	337
16.1.3. Компоненты крови для особых групп больных.....	337
16.1.4. Хранение и «омоложение» донорских единиц эритроцитарной массы.....	338
16.1.5. Тесты на совместимость.....	338
16.1.6. Трансфузионные программы.....	340
16.1.7. Побочные реакции, связанные с трансфузиями.....	341
16.2. Спленэктомия при большой форме Р-талассемии.....	342
16.2.1. Показания к спленэктомии.....	344
16.2.2. Спленэктомия.....	344
16.2.3. Осложнения спленэктомии.....	345
16.2.4. Профилактические мероприятия.....	346
16.2.4.1. Иммунопрофилактика.....	346
16.2.4.2. Химиопрофилактика.....	348
16.2.4.3. Санитарно-просветительная работа.....	348
Глава 17. ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ И ХЕЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ.....	350
17.1. Скорость нагрузки железом.....	350
17.1.1. Трансфузионная терапия.....	350
17.1.2. Повышенное всасывание в желудочно-кишечном тракте.....	350
17.2. Токсичность избыточного железа.....	351
17.3. Осложнения при перегрузке железом.....	351
17.4. Мониторинг перегрузки железом.....	351
17.5. Влияние хелаторной терапии на токсичность железа.....	355
17.6. Лечение перегрузки железом.....	356
17.6.1. Дефероксамин.....	357
17.6.2. Деферазирокс.....	365
17.6.3. Деферипрон.....	369
17.6.4. Комбинированная терапия.....	371
Глава 18. ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	376
18.1. Кардиологические осложнения.....	376
18.1.1. Клинические проявления.....	376
18.1.2. Методы обследования.....	377
18.1.3. Лечение кардиологических осложнений.....	378
18.1.3.1. Специфические лекарственные средства.....	379
18.1.3.2. Трансплантация сердца.....	381
18.2. Эндокринологические осложнения.....	381
18.2.1. Рост.....	382
18.2.2. Замедленное половое созревание и гипогонадизм.....	382
18.2.3. Гипотиреоз.....	384
18.2.4. Нарушения метаболизма углеводов.....	384
18.2.5. Гипопаратиреоз.....	385
18.2.6. Фертильность и ассистируемая репродукция при талассемии.....	386
18.2.7. Остеопороз.....	387
Глава 19. ИНФЕКЦИИ ПРИ ТАЛАССЕМИЯХ.....	390
19.1. Вирус гепатита С.....	390
19.1.1. Течение заболевания и осложнения инфекции.....	390

19.1.2. Диагностика и мониторинг.....	391
19.1.3. Лечение.....	392
19.2. Вирус гепатита В.....	395
19.2.1. Частота встречаемости.....	395
19.2.2. Клиническая значимость маркеров гепатита В.....	395
19.2.3. Профилактика.....	396
19.2.4. Лечение.....	397
19.3. Вирус иммунодефицита человека.....	397
19.3.1. Риск связанной с трансфузией инфекции.....	397
19.3.2. Течение заболевания.....	397
19.3.3. Ведение больных с талассемией.....	397
19.4. Другие инфекции.....	398
19.4.1. Цитомегаловирусная инфекция.....	398
19.4.2. Парвовирус В19.....	398
19.4.3. Малярия и болезнь Шагаса.....	399
19.5. Инфекции, связанные с перегрузкой железом.....	399
19.5.1. Иерсиниоз.....	400
Глава 20. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ	
КЛЕТОК.....	402
20.1. Факторы риска осложнений после трансплантации.....	402
20.2. Поиск донора.....	404
20.2.1. HLA-совместимые родственные доноры.....	404
20.2.2. Трансплантация от неродственного HLA-совместимого донора.....	404
20.2.3. Трансплантация стволовых клеток пуповинной крови.....	405
20.3. Исходы и отдаленные результаты трансплантации.....	405
20.4. Посттрансплантационное наблюдение.....	406
Глава 21. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	407
21.1. Фармакологическая стимуляция синтеза HbF.....	407
21.1.1. Цитотоксические агенты.....	407
21.1.2. Другие средства.....	407
21.2. Перспективы генной терапии.....	408
Глава 22. ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ.....	409
22.1. Психологические аспекты наследственного хронического заболевания.....	409
22.2. Общение профессионалов в области охраны здоровья с больными.....	410
22.2.1. Ознакомление родителей с установленным диагнозом.....	411
22.3. Психологическое влияние анемии и трансфузий на больного.....	411
22.4. Психологические аспекты хелаторной терапии.....	412
22.5. Психологическое влияние осложнений болезни.....	413
22.6. Психологические задачи.....	414
Глава 23. ОБЩЕМЕДИЦИНСКАЯ ПОДДЕРЖКА И ОБРАЗ ЖИЗНИ.....	415
23.1. Стиль жизни.....	415
23.1.1. Конфиденциальность или открытость?.....	415
23.2. Рутинное обеспечение здоровья.....	417

23.3. Путешествия.....	417
23.4. Питание.....	418
23.5. Злоупотребление вредными веществами.....	419
23.6. Различные виды активности.....	420
23.7. Организация специализированного центра.....	420
Глава 24. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, СКРИНИНГ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	422
Литература.....	431
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	437
Литература.....	447