

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., асс. Моргунов А.В.

Реферат

На тему: «Наследственный сфероцитоз»

Выполнила:

врач-ординатор Волкова В.В.

Отлично

Защитил асс.

асс. Моргунов

*10.06.19
В.В. Волкова*

Красноярск, 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., асс. Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Наследственный сфероцитоз»

Выполнила:

врач-ординатор Волкова В.В.

Красноярск, 2019 г.

Содержание

1. Список сокращений.....	3
2. Введение.....	4
3. Особенности строения эритроцитов.....	4
4. Клинико-биологические аспекты.....	5
5. Подтверждение диагноза наследственного сфероцитоза.....	6
6. Дифференциальная диагностика.....	9
7. Терапия наследственного сфероцитоза.....	11
8. Заключение.....	12
9. Список литературы.....	13

Список сокращений

EMA - эозин-5 малеимид

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MCHCr - средняя концентрация гемоглобина в ретикулоцитах

MCV - средний объем эритроцитов

MCVr – средний объем ретикулоцитов

SDS-PAGE - электрофорез белков в полиакриламидном геле

ГА – гемолитическая анемия

НС – наследственный сфероцитоз

Введение

Наследственный сфероцитоз (НС) - гетерогенная группа заболеваний, поражающих эритроциты. Их общими чертами являются структурные дефекты мембран, которые приводят к ухудшению деформируемости эритроцитов. Клинические проявления заболевания с высокой вариабельностью зависят от мутаций генов, кодирующих мембранные белки, их различных функциональных последствий и соответствующего способа наследования. Болезнь впервые была описана во второй половине XIX века. В 1900 году Оскар Минковский опубликовал свои наблюдения о семейных случаях заболевания. НС относится к врожденным гемолитическим анемиям (ГА), названным в честь наблюдаемых сфероцитов в мазке крови.

Болезнь Минковского-Шоффара является наиболее распространенной наследственной мембранобусловленной гемолитической анемией с частотой встречаемости 1-5 на 10000 человек. Наследование чаще является аутосомно-доминантным и проявляется примерно в 75% случаев, редко наблюдаются случаи спонтанных мутаций и аутосомно-рецессивного типа наследования.

Особенности строения эритроцитов

Эритроцитарная мембрана представляет собой сложную структуру, состоящую из бифосфолипидного слоя и встроенных в него белков, а также на внутренней поверхности мембраны расположен белок спектрин, формирующий основной цитоскелет клетки и взаимодействующего с цитоплазматическими и мембранными доменами. Анионные фосфолипиды во внутреннем липидном монослое взаимодействуют напрямую со скелетными белками спектрина, эти взаимодействия способны модулировать мембранную функцию. Помимо фосфолипидов, эритроцитарная мембрана содержит большую панель белков (более 50 трансмембранных и 10 скелетных), которые взаимодействуют друг с другом, и которые отвечают за антигенные свойства эритроцита, транспортную функцию и механические свойства мембраны эритроцитов.

Эритроцитарная мембрана – это динамическая структура, позволяющая клетке деформироваться, что в конечном счете необходимо для пересечения сосудистого русла, выполняя свою функцию доставки кислорода. Структурная организация различных мембранных компонентов отвечает за уникальные особенности экстенсивной деформации и механическую стабильность мембраны, необходимые для выполнения физиологических функций в течение почти 120 дней.

Измененная мембранная организация из-за различных белковых дефектов ответственна за большую группу эритроцитарных расстройств. В дополнение к их функции в качестве структурных белков, различные мембранные белки играют другие важные функциональные роли, такие как:

1. Транспортная функция (переносчик анионов, аквапорин1 - переносчик воды, GLUT1 - переносчик глюкозы и L-дегидроаскорбиновой кислоты, Kidd - переносчик мочевины, RhAG - переносчик газа CO₂, различные катионные насосы и транспортеры);
2. Молекулы адгезии (ICAM-4, Lu / VCAM, CD36, α4 и β1 интегрины);
3. Антигенные функции (Антигены группы крови) и клеточные сигналы, такие как β2-адренергический рецепторы.

Два белковых комплекса служат для прикрепления скелета мембраны спектрин / актин к фосфолипидному бислою: анкириновый комплекс и комплекс 4.1R. Потеря связей между скелетом на основе спектрина и липидным бислоем приводит к потере мембранной когезии и к образованию сфероцитов.

Клинико-биологическая особенность

НС может быть выявлен в раннем детстве, даже в неонатальном периоде или во время беременности при тяжелых формах ГА. Триада признаков ГА - бледность, желтушность кожных покровов и слизистых и спленомегалия, являются основными проявлениями и при НС. Желтуха может быть наиболее диагностически значимой у новорожденных (спленомегалия часто отсутствует) и может потребовать переливания эритроцитарной массы, чтобы

избежать ядерной желтухи, но чаще всего достаточно фототерапии для удаления избытка билирубина. Тяжелые формы ГА при НС встречаются редко. У детей раннего возраста и взрослых классическая триада ГА может отмечаться с камнями желчного пузыря.

Гемолитические кризисы повторяются чаще в контексте интеркуррентных инфекций. Редко встречаются апластические кризисы, что может привести к значительному снижению концентрации гемоглобина и требует переливания эритроцитарной массы. Редко встречаются сердечно-сосудистые осложнения, экстрамедуллярный гемопоэз или вторичный гемохроматоз.

У пациентов с легкой формой заболевания, которые не подвергались спленэктомии, состояние хронического гемолиза может также приводить к активации экстрамедуллярного кроветворения с клинической картиной внутригрудных, паравертебральных опухолей.

Подтверждение диагноза наследственного сфероцитоза

Тщательное обследование мазка крови с наличием сфероцитарных эритроцитов обычно подтверждает диагноз НС. Семейный анамнез по поводу НС, спленэктомии и холецистэктомии также может быть очень полезным для диагностики, так как сфероцитарные эритроциты также являются признаком определенной формы аутоиммунных гемолитических анемий. Клинические проявления НС сильно варьируются от очень легкой до тяжелой (Таблица 1).

Таблица 1. Наследственный сфероцитоз: клинические формы.

	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	Очень тяжелая форма
Гемоглобин	Норма	>80 г/л	60-80 г/л	<60 г/л
Ретикулоциты	<6%	6-10%	>10%	>10%
Билирубин	17.1–34.2 ммоль/мл	>34.2 ммоль/мл	34.2-51.3 ммоль/мл	>51.3 ммоль/мл
Мазок крови	Мало сфероцитов	Сфероцитоз	Сфероцитоз	Микросфероцитоз и пойкилоцитоз
Осмотическая устойчивость свежей крови	Нормальная или низкая	Низкая	Низкая	Низкая
Осмотическая устойчивость	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая

после инкубации				
Спленэктомия	Редко	Единичные случаи	У детей старше 5 лет	У детей старше 2-3 лет
Трансфузии ЭМ	0-1	0-2	Более 2	Регулярные
SDS-PAGE (белковый дефект)	Нет	Sp, Ank + Sp, band 3, protein 4.2	Sp, Ank + Sp, band 3	Sp, Ank + Sp, band 3
Наследование	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный, спонтанная мутация	Аутосомно-доминантный, спонтанная мутация	Аутосомно-рецессивный

Как следствие, анемия может варьироваться от полного ее отсутствия до легкой или тяжелой степени с количеством ретикулоцитозом. Обращает на себя внимание то, что только у 35% новорожденных НС наблюдается увеличение ретикулоцитов более 10%. Сфероцитарные эритроциты являются результатом уменьшенного отношения поверхности к объему, в первую очередь связанного с потерей площади мембраны, что и есть основная характеристика НС. Потеря площади поверхности при НС обусловлена нарушением вертикальных связей между фосфолипидным бислоем и мембранным скелетом. Уменьшение площади поверхности является признаком как ретикулоцитов, так и зрелых эритроцитов при НС.

Средний объем эритроцитов (MCV) уменьшается вариабельно с наибольшим понижением показателя при тяжелых формах из-за значительного снижения содержания спектрина в мембране эритроцитов. Важно отметить, что MCV ретикулоцитов (MCVr) также уменьшается в зависимости от тяжести анемии. Этот показатель является помогающим при дифференциальной диагностике НС с аутоиммунной гемолитической анемии, при которой возможно появление деформированных эритроцитов в крови, но не наблюдается снижения MCVr.

Еще одной важной особенностью эритроцитов при НС является дегидратация клеток, которая проявляется процентом клеток с повышенной плотностью вещества, проявляется в КАК увеличением среднего значения

концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) >36 г/дл зрелых эритроцитов, а также ретикулоцитов (МСНСr).

Пациенты с семейным анамнезом по НС и типичными проявлениями НС (гемолитическая анемия с высоким уровнем МСНС, высоким процентом клеток с повышенной плотностью $> 4\%$, сфероцитарными клетками в мазках крови) не требует дополнительных методов диагностики и являются достаточными для постановки диагноза НС.

В тех случаях, когда диагноз НС не очевиден (отсутствие семейного анамнеза НС, отсутствие выраженных клинических проявлений, в том числе нормальная осмотическая устойчивость при проведении теста и невыраженный дефицит железа, который может замаскировать не приводить к увеличению ретикулоцитов), требуется расширять диагностическую панель и прибегать к молекулярно-генетическим методам исследования после исключения других видов анемий.

В качестве первой линии диагностики может выступать тест на осмотическую устойчивость. Однако чувствительность данного теста для диагностики является низкой (68% для теста на свежей крови, 61% для теста на лизис глицерина и 91% для теста Pink). Для диагностики потери площади поверхности используется альтернативный тест для диагностики НС – маркировка эритроцитов с красителем эозин-5 малеимидом (EMA). EMA ковалентно связывается с белками мембраны эритроцита, способен обнаружить НС с чувствительностью 92,7% и специфичностью 99,1%.

Молекулярные дефекты, ответственные за развитие НС, обнаруживаются с помощью SDS-PAGE электрофореза, проведенного на эритроцитах из свежей крови. Рекомендуется использовать SDS-PAGE:

- 1) когда клинический фенотип ГА более тяжелый, чем предсказано по морфологии эритроцитов;
- 2) когда морфология эритроцитов является более нарушенной, чем предсказывалось по мазкам родительской крови, где один из родителей, как известно, болен НС;

3) если диагноз неясен;

4) в любом случае до спленэктомии, чтобы избежать ошибочного диагноза, особенно при стоматоцитозе. В этом последнем случае спленэктомия приведет к летальному тромбозу, и строго противопоказан.

В настоящее время рутинный скрининг на мутации при установленном диагнозе не рекомендован, более того, знание молекулярного дефекта не влияет на клиническую картину НС и не несет никакой полезной информации. Цитологическое микроскопическое исследование мазка крови является наиболее важным шагом для диагностики НС и всех нарушений эритроцитов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гиперрегенераторной, нормохромной анемией со сфероцитами можно проводить с врожденным и приобретенными нарушениями, такими как:

1. Наследственный эллиптоцитоз: результаты базовой диагностики весьма идентичны тем, которые относятся к НС, однако осмотическая устойчивость эритроцитов будет низкая при более тяжелых формах заболевания. Решающим является микроскопический анализ мазка крови. То же относится и к сфероцитарному эллиптоцитозу, при котором сфероциты находятся рядом с эллиптоцитами.

2. Наследственный пиропойкилоцитоз. Патофизиологическим основанием является гомозиготность аномалий спектрина с положительным семейным анамнезом наследственного эллиптоцитоза. Проточная цитометрия (ЕМА) показывает значительно сниженную скорость связывания красителя, аналогичную НС. Решающее значение имеет морфологическое исследование

мазков крови и, в отличие от других мембранозависимых заболеваний, выраженное снижение значений MCV.

3. Наследственные дефекты катионной проницаемости мембраны эритроцитов: дифференциальная диагностика представлена в Таблице 2:

Таблица 2. Наследственные дефекты проницаемости катионов через мембрану эритроцитов.

	Стоматоцитоз с клеточной гипергидратацией	Криогидроцитоз	Семейная псевдо-гиперкалиемия	Ксероцитоз
Гемолитическая анемия	От умеренной до тяжелой	От легкой до умеренной	Нет либо легкая	От легкой до умеренной
MCV (80 - 100 фл)	110-150	90-105	85-105	85-120
МСНС (32 - 36 г/дл)	24-30	34-38	33-39	34-38
Эритроциты К ⁺ и Na ⁺ (95-110 mmol/L)	110-140	75-105	87-109	75-99
Осмотическая устойчивость	Низкая	Нормальная либо умеренно снижена	Повышена	Повышена
Ответ на спленэктомию	Хороший	Плохой	Не требуется	Плохой

А) Наследственный стоматоцитоз: опять же, мазки крови имеют решающее значение в случае этого очень редкого заболевания. Спленэктомию часто неэффективна и затруднена с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Хранение образцов крови у пациентов с наследственным стоматоцитозом в течение 2 часов при 4°C обычно приводит к увеличению сывороточного калия и увеличению MCV, тогда как МСНС нормализуется.

Б) Наследственный ксероцитоз (ранее также называемый дегидратированным наследственным стоматоцитозом). Количество

патологических клеток крови в большинстве случаев незаметно, стоматоциты и эхиноциты редки. Осмотическая устойчивость слегка повышена. Спленэктомия неэффективна и противопоказана из-за повышенного риска тромбоэмболических осложнений.

Также необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими приобретенными состояниями, как:

- Аутоиммунная гемолитическая анемия, особенно редкие формы с отрицательным тестом Кумбса;
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия;
- Гемолитическо-уремический синдром;
- Гипофосфатемия;
- Гемолиз токсической или инфекционной этиологии.

Терапия наследственного сфероцитоза

Не существует специфической терапии НС. Наиболее эффективна патогенетическая терапия - спленэктомия. Холецистэктомия показана при желчнокаменной болезни.

Спленэктомия часто способствует устранению анемии и регрессии повышенных биохимических параметров ГА. Спленэктомия в основном показана в детском возрасте, но, если возможно, не рекомендуется ее проведение до школьного возраста. Спленэктомия также должна рассматриваться у взрослых с симптоматическим заболеванием. Спленэктомия является вариантом для взрослых с экстрамедуллярным кроветворением. Остается открытым вопрос, отстывает ли экстрамедуллярный гемопоэз после этого. Если гемолиз сохраняется после спленэктомии, диагноз необходимо пересмотреть.

Показания к спленэктомии следующие:

- тяжелая форма в возрасте не ранее 3 лет;
- среднетяжелая форма в возрасте 6-12 лет;

- легкая форма – при наличии камней в желчном пузыре при одномоментном выполнении спленэктомии и холецистэктомии в любом возрасте старше 6 лет;

- при высокой билирубинемии и ретикулоцитозе при нормальном уровне гемоглобина в возрасте старше 6 лет (для предотвращения развития желчнокаменной болезни).

Риск осложнений спленэктомии заключается в последствиях операции: в течение всей жизни увеличивается частота тяжелых инфекций, особенно обусловленных пневмококковой флорой со смертностью 0,1 - 0,4%. Риск уменьшается путем частичной, а не полной спленэктомии. Субтотальная спленэктомия рекомендуется пациентам с НС. У пациентов с тяжелым вариантом заболевания может сохраняться анемический синдром, особенно в случае более сложных дефектов спектрина. До и после спленэктомии должны соблюдаться рекомендации относительно прививок: перед проведением спленэктомии все пациенты должны быть вакцинированы в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций.

Сопутствующие осложнения (апластический криз, холестаз и желчнокаменная болезнь, тяжелая анемия, гемосидероз) лечатся согласно общим принципам согласно рекомендациям и не требуют соблюдения каких-либо дополнительных аспектов.

Заключение

В структуре гемолитических анемий НС занимает значимое место. Прогноз жизни является переменным и зависит от тяжести заболевания и любых связанных с ним осложнений. В большинстве случаев после проведения операции качество жизни пациентов значительно улучшается. Необходимо тщательно проводить дифференциальную диагностику с другими формами ГА, чтобы четко определиться с тактикой и избежать ненужной операции.

Список литературы

1. An X., Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology*, 141. 2008. p. 367–375.
2. Da Costa L. et al. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Reviews*. 2013. p.1-12.
3. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. *Hereditary Spherocytosis (Spherocytic Anemia)*. München. 2014. p.1-13.
4. The portal for rare diseases and orphan drugs
5. Национальное общество детских гематологов. ФКР по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза. Москва. 2014. 16 с.