

Наследственные болезни крови

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Наследственные болезни
крови представляют собой
один из важнейших разделов
общей клинической
гематологии.

К ним, в первую очередь,
относятся *гемоглобинопатии*,
анемии, *нарушения системы*
свертывания крови и
тромбофилии

Важнейшее практическое значение в медицине имеет учение о группах крови.

В связи с этим сначала рассмотрим наследование основных групп крови

ABO и **резус-фактора Rh**

***Группы крови АВ0 (АВН) и
резус-фактор Rh***

Феномен изогемагглютинации заключается в способности сыворотки крови одних людей агглютинировать или склеивать эритроциты других людей.

В основе этого процесса лежит связывание эритроцитарных гликофинголипидных антигенов, или *агглютиногенов*, с природными антителами плазмы крови – *агглютининами*

Связывание эритроцитов происходит в том случае, если встречаются одноименные агглютиноген и агглютинин.

В настоящее время описано 15 антигенных систем эритроцитов, каждая из которых включает от двух до нескольких десятков антигенов, контролируемых генами с множественными аллелями

Наиболее известными из них
являются

*группы крови системы АВ0,
или АВН.*

В этой системе
агглютиногенами являются
антигены **А**, **В** и **Н**, а
агглютинидами — антитела **α** и
β

Антиген H является
предшественником для образования
антигенов A и B.

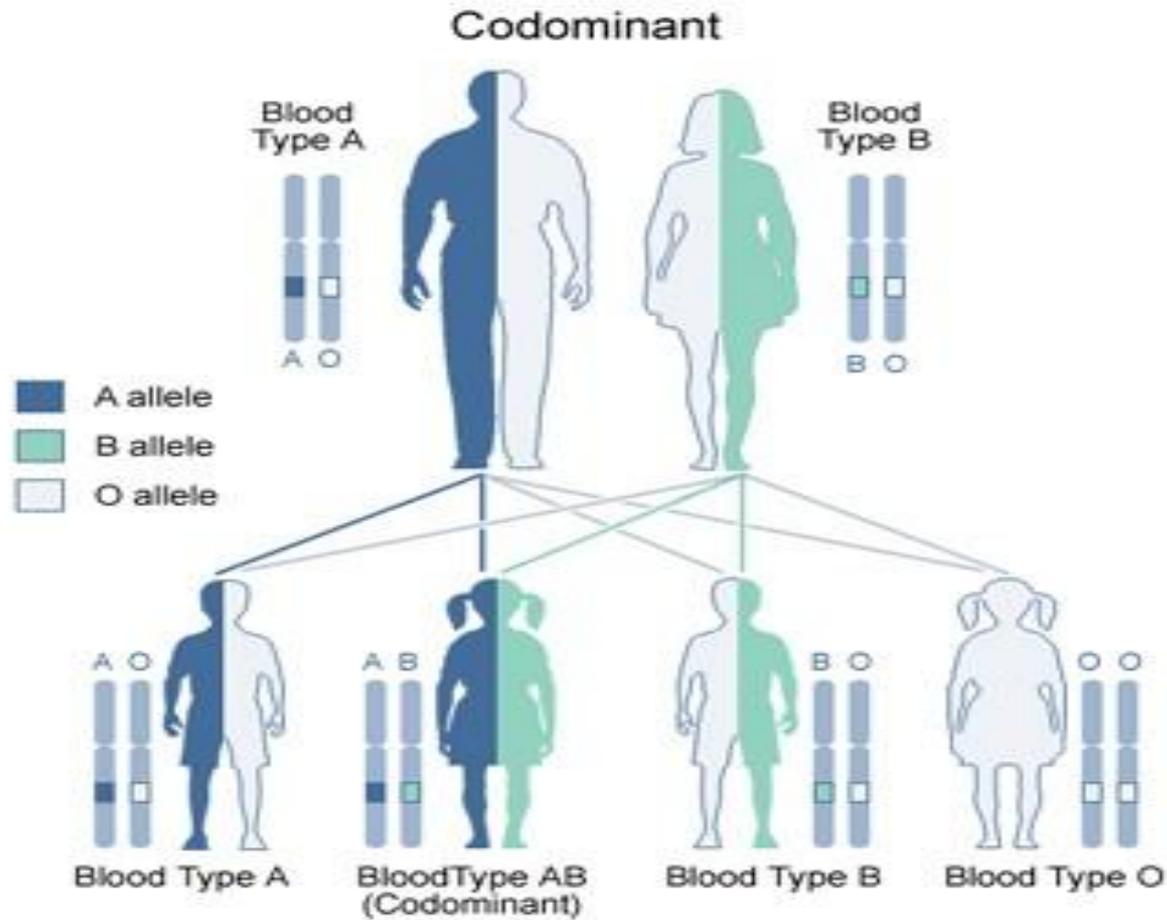
В том случае, если к антигену H с
помощью фермента
гликозилтрансферазы
присоединяется *N-*
ацетилгалактозамин,
образуется антиген **A**,
если же присоединяется *галактоза*,
образуется антиген **B**

Гликозилтрансфераза
кодируется геном *ABO*,
в котором идентифицированы
3 главных аллеля: *A*, *B* и *O*.
Аллели *A* и *B* кодируют
изоформы фермента,
пришивающие разные
углеводные остатки к
предшественнику H

Аллель **0** — это делеция 1 нуклеотида в гене *ABO*, при которой фермент не синтезируется, и у нулевых гомозигот образуется только предшественник H.

Аллели A и B доминантны по отношению к аллелю 0 и кодоминантны по отношению друг к другу

Наследование групп крови по системе АВ0



При этом всего могут образовываться 4 группы крови: I, или O при генотипе OO;
II, или A при генотипах AA и AO;
III, или B при генотипах BB и BO;
IV, или AB при генотипе AB

Группы крови определяют
иммунологические свойства
агглютиногена,
локализованного на
поверхности эритроцитов,
и взаимодействующего с ними
агглютинина, растворенного в
сыворотке крови

Взаимодействия между генотипами и фенотипами по системе групп крови АВ0

Группа • крови	Генотип	Антигены эритроцитов	Антитела сыворотки
• I, или 0	00	0	$\alpha\beta$ – анти-А и анти-В
II, или А	АА или А0	А	β – анти-В
III, или В	ВВ или В0	В	α – анти-А
IV, или АВ	АВ	АВ	0

Первая, или нулевая группа
крови встречается в
различных популяциях с
частотой от
30 до 40-50%.

Кровь I группы не содержит
эритроцитарных антигенов.
Поэтому люди с первой, или
нулевой группой крови
являются «**универсальными**

донорами

**Введение антигенов А или В
лицам с нулевой группой крови
приводит к образованию
антител, вызывающих
агглютинацию эритроцитов с
возможным развитием
гемолитического шока**

Вторая группа крови, или **A** встречается среди населения примерно с такой же частотой, что и первая, в то время как третья группа, или **B** является более редкой – **10-20%**.

У обладателей второй или третьей групп крови вырабатываются антитела соответственно либо против антигена *B*, либо против антигена *A*

Четвертая группа крови, или АВ является самой редкой – 3-8%.

У лиц с такой группой крови антитела против эритроцитарных антигенов в сыворотке крови не вырабатываются, таким образом, они являются

«универсальными реципиентами».

Им можно переливать кровь любой группы, однако их эритроцитарную массу можно переливать людям только с той же самой четвертой

Установлено, что эритроцитарные антигены могут существовать в различных вариантах –

A1, A2, A3, ..., B1, B2, B3 и т.д.

Эти варианты встречаются достаточно редко и не всегда выявляются, что может привести к ошибочному определению групп крови

Поэтому во избежание
посттрансфузионных
осложнений в настоящее
время по жизненным
показаниям разрешено
переливание донорской крови
только той же самой группы,
что и у реципиента

Другая система групповых антигенов, названная

системой резус-фактора (Rh),

находится под более сложным генетическим контролем.

Она включает три пары антигенов

(D, C/c, E/e), кодируемые двумя

тесно сцепленными высоко

гомологичными генами –

RHD и *RHCE*

Основная роль в Rh-системе принадлежит антигену *D*, продукту гена *RHD*.

При его наличии кровь является *резус-положительной*.

Резус-отрицательный фенотип формируется при отсутствии антигена *D*, обусловленном *делецией* гена *RHD*

От 0,2% до 1% людей имеют особый, «слабый» вариант антигена *D*, обозначаемый *Du*.

Причиной появления этого фенотипа являются *мутации* в гене *RHD*.

Носители *Du*-фенотипа также являются *резус-*

отрицательными, им можно

переливать только резус-

отрицательную кровь

Антигены *C/c* и *E/e* кодируются геном *RHCE* и образуются в результате альтернативного сплайсинга.

Доля лиц с резус-положительной принадлежностью – Rh(+) – составляет **85%**, остальные **15%** - являются "резус-отрицательными" – Rh(-)

Знание групповой принадлежности по Rh-системе имеет определяющее значение для предотвращения резус-конфликта между матерью и плодом, который может возникнуть во время беременности

Если у резус-отрицательной
женщины муж имеет
резус-положительную
принадлежность, то с высокой
вероятностью ребенок
окажется резус-
положительный, и тогда может
возникнуть

резус-конфликт

между плодом и матерью

В 15% подобных случаев после 7 недели беременности, когда в крови плода появляются зрелые эритроциты, в крови матери с Rh(-) начинают вырабатываться специфические противорезусные антитела

Через плаценту они попадают
в кровь плода и в отдельных
случаях могут там
накапливаться, вызывая
агглютинацию эритроцитов и
их разрушение. Как правило,
первая беременность
заканчивается благополучно,
мертворождения и выкидыши
встречаются редко

Особенно велика вероятность возникновения резус-конфликта при повторных беременностях. Во время родов или медицинском аборте кровь плода может попадать в кровоток матери, и резус-отрицательная мать будет сенсibilизирована к резус-положительным антигенам ребенка

При последующих беременностях резус-несовместимым плодом титр анти-Rh-антител в крови женщины резко возрастает.

Следствием этого процесса является разрушение красных кровяных телец плода и формирование у него желтухи новорожденного, сопровождающейся анемией, отеками, нарушениями слуха и речи, двигательными расстройствами

При такой желтухе имеется
риск формирования
билирубиновой
энцефалопатии, наиболее
тяжелым исходом которой
является детский
церебральный паралич с
эпилептическим синдромом и
значительным отставанием
психического развития
ребенка

Степень поражения ЦНС и других органов зависит от уровня непрямого билирубина, поступающего в кровь из разрушенных эритроцитов, и длительности гипербилирубинемии

Наиболее эффективным
средством лечения
гемолитической болезни
новорожденных является
обменное переливание крови
в первые сутки жизни, а иногда
и внутривенно,
способствующее удалению
продуктов гемолиза и
резусных антител матери из
крови ребенка

Для профилактики резус-конфликта и гемолитической болезни у плода женщине с отрицательной резус-принадлежностью при любом внутриматочном вмешательстве во время первой беременности показано введение *анти-D-иммуноглобулина*.

Этот препарат снижает резус-сенсibilизацию беременной, то есть её чувствительность к резус-фактору и формирование резус-антител.

Введение

анти-D-иммуноглобулина при повторных беременностях не показано, так как женщина уже сенсibilизирована, то есть чувствительна к резус-фактору и имеет резусные антитела

Гемоглобинопатии

Гемоглобинопатии — это

гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в глобиновых генах.

В организме человека гемоглобин находится в различных изоформах, каждая из которых состоит из четырех полипептидных цепей

98% гемоглобина взрослого

человека представлено

изоформой HbA, или

гемоглобином A, в состав которого

входят две α - и две β -цепи. Его

формула записывается как



От 2 до 2,5% приходится на долю

гемоглобина HbA₂, в котором β -

цепь заменена на δ -цепь – HbA₂($\alpha_2;$

δ_2)

В первой половине беременности у плода присутствуют необычные формы *эмбрионального* гемоглобина $\text{HbCower2} (\alpha_2; \epsilon_2)$ который в постнатальном периоде не обнаруживается.

Во второй половине внутриутробного развития преобладающим у плода является *фетальный* гемоглобин $\text{HbF}(\alpha_2; \gamma_2)$, в котором β -цепь заменена на γ -цепь

В течение первого года жизни ребенка происходит замена фетального гемоглобина на гемоглобин А, и у взрослых фетальный гемоглобин составляет не более 0,1-2%

Гены различных цепей гемоглобина кластерированы в двух различных цитогенетических областях и являются классическим примером генных семейств, содержащих псевдогены.

Альфа-цепь кодируется двумя дублированными генами *HBA1* и *HBA2*, расположенными в области 16pter-p13.2

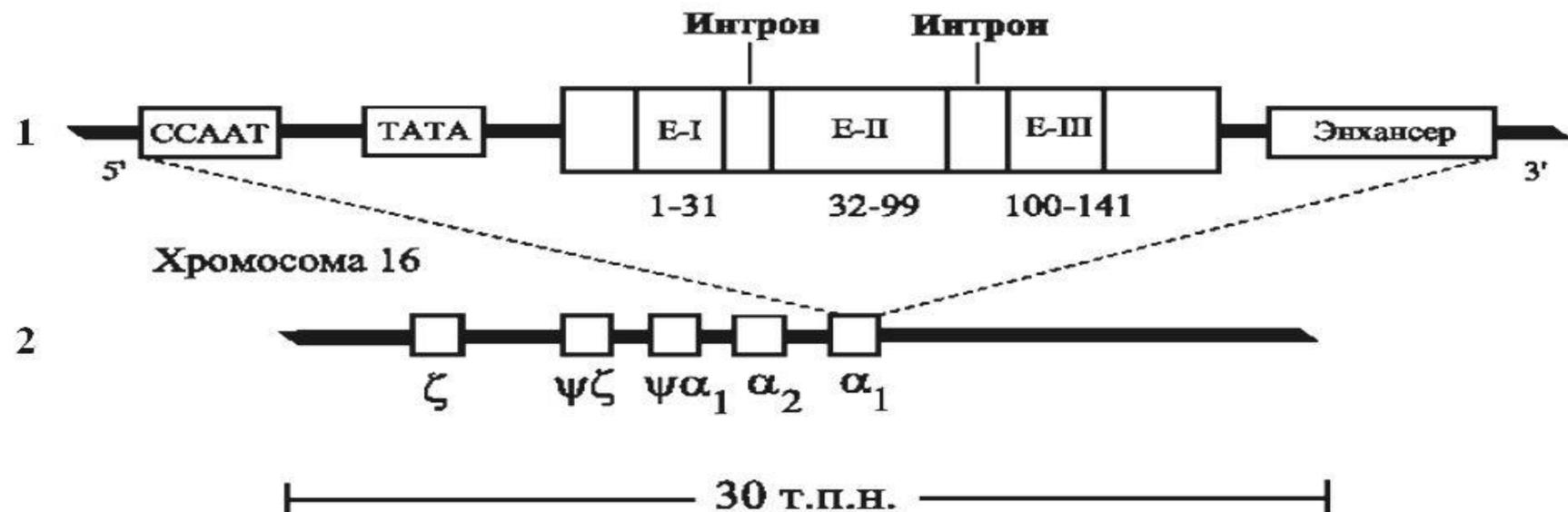
Продукты этих генов идентичны друг другу, но характер их экспрессии различен.

Ген *HVA2* экспрессируется значительно интенсивнее гена *HVA1*.

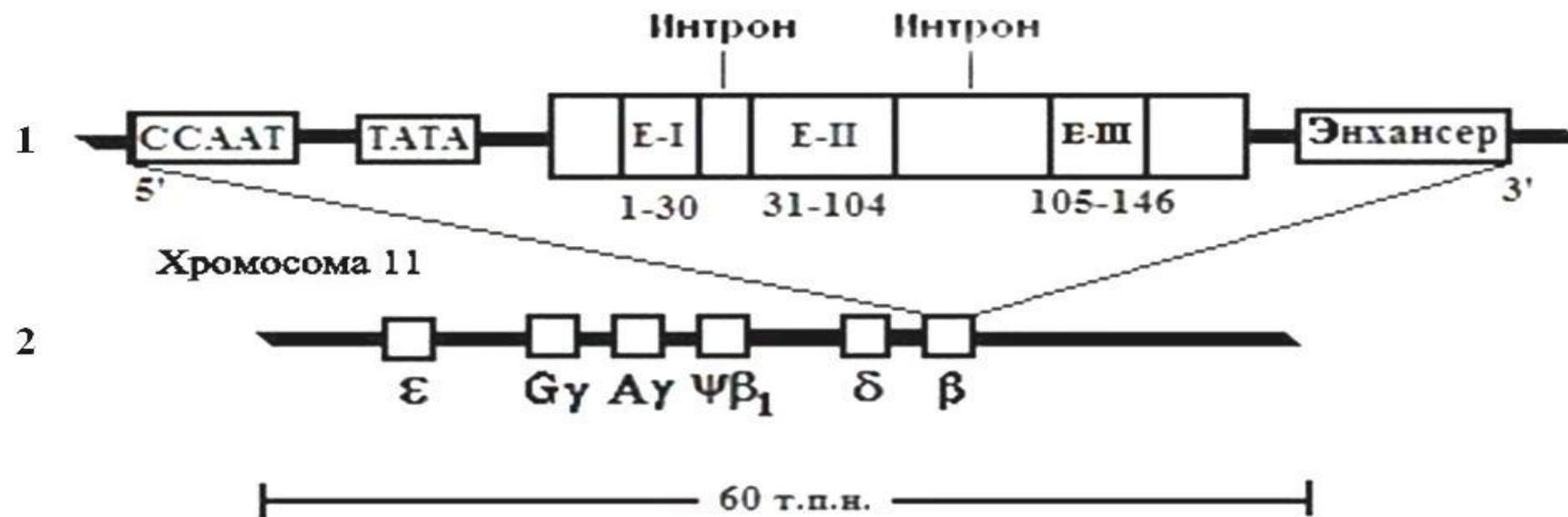
В непосредственной близости от гена *HVA2* расположены 2 псевдогена *HVAR1*

Остальные цепи гемоглобина
(β , δ , γ и ξ) кодируются
соответственно генами
HBB, *HBD*, *HBG1*, *HBG2* (2 гена
для γ -цепи) и *HBE1*,
расположенными в области
11p15.5

А



Б



Порядок локализации генов на хромосоме соответствует последовательности их экспрессии в онтогенезе, что ясно указывает на существование единой регуляторной системы для всего этого кластера генов

При снижении экспрессии
одного из генов кластера,
компенсаторно повышается
экспрессия других генов, и
образуются гемоглобины, не
свойственные
соответствующему периоду
развития

В настоящее время описано большое количество мутаций в различных генах гемоглобинов, которые приводят к развитию гемоглобинопатий – гетерогенной группы наследственных болезней крови, среди которых ведущее положение занимают

α - и β -талассемии, а также серповидноклеточная анемия

α -талассемии – это

клинически полиморфная и

генетически гетерогенная

группа аутосомно-

рецессивных заболеваний,

обусловленных мутациями в

двух *α -глобиновых генах*.

В типичных случаях болезнь

характеризуется гипохромной

микроцитарной *анемией*

Гемолиз эритроцитов возникает в результате их перегрузки железом, нарушающим эритропоэз и оказывающим повреждающее действие на мембраны клеток. Анемия может обостряться при присоединении интеркуррентных инфекций и приеме некоторых лекарственных препаратов, например, из группы сульфаниламидов

У 80% больных развивается гепатоспленомегалия и у 30% - скелетные деформации.
 α -талассемии встречаются во многих частях мира, но особенно распространены в южной Азии и на Филиппинах

Основной тип мутаций в α -глобиновых генах (*HBA1* и *HBA2*) — это протяженные *делеции*, которые могут захватывать один или оба гена, а также находиться в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.

В результате в популяциях может наблюдаться *полиморфизм* по варьирующему от *4 до 0* числу копий α -глобиновых генов

При этом в разных популяциях найдены специфические мажорные делеции.

Среди них самыми частыми в южной Азии, на Филиппинах и Средиземноморье являются соответственно делеции, получившие название **SEA**, **FIL**, **MED**, а также некоторые другие (alpha3.7, alpha4.2)

Делеция одной копии любого из двух генов, как правило, не имеет клинических проявлений. Делеция **двух** копий α -глобиновых генов приводит к развитию **микроцитоза**

Классическая картина хронической гемолитической анемии, сопровождающаяся образованием новых типов гемоглобина, например, гемоглобина HbH, состоящего из 4 β -цепей, наблюдается при делеции *трех* копий α -глобиновых генов. Подобные делеционные формы идентифицируются у **83%** больных α -талассемией

В остальных случаях чаще всего наблюдается сочетание делеций двух копий генов с гетерозиготными точковыми мутациями в одном из генов *HVA1* или *HVA2*

Некоторые точковые мутации затрагивают район α -цепей, важный для осуществления их контактов с β -цепями.

В этом случае образуется гемоглобин, состоящий из 2 γ - и 2 α -цепей

При делеции четырех копий α -глобиновых генов α -цепи полностью отсутствуют и образуется гемоглобин, состоящий из 4 γ -цепей – это состояние несовместимо с жизнью

β -талассемии – это группа клинически полиморфных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутациями в *β -глобиновом гене*.

Заболевание часто встречается в Центральной Африке, Индии, странах Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, в том числе, в Азербайджане, Узбекистане и Армении

Оказалось, что в тех же
регионах мира распространен
малярийный плазмодий,
вызывающий тяжелое
протозойное заболевание –
малярию.

Гетерозиготные носители
мутаций в гене *НВВ* обладают
повышенной устойчивостью к
малярии

Частота гетерозиготного
носительства мутации в гене
 β -глобина в этих популяциях
достигает 5-8%.

Максимальная
распространенность
 β -талассемии
зарегистрирована на Кипре
(14%) и в
Сардинии (12%)

В зависимости от типа мутации и наличия β -глобиновых цепей выделяют β^0 - и β^+ -талассемию. К β^0 -талассемии приводят мутации с преждевременной терминацией трансляции, при которых β -цепь полностью отсутствует

Примером тяжелой формы β^0 -талассемии является

анемия Кули.

Болезнь проявляется в возрасте от нескольких недель до 2 лет бледностью и иктеричностью, иногда с медным оттенком кожи и слизистых вследствие гемолитической анемии, приступами лихорадки

При анализе крови выявляется тяжелая гипохромная анемия со снижением содержания гемоглобина и уменьшением количества эритроцитов и изменением их формы – *пойкилоцитозом*.

Сопутствующими проявлениями заболевания являются задержка роста, гепатоспленомегалия, черепно-лицевой дизморфизм

Часто возникают осложнения в виде трофических язв, цирроза печени, мочекишечного диатеза и гемосидероза.

Причиной развития β^+ -талассемии чаще всего являются регуляторные мутации, приводящие к снижению количества β -цепи и заменой её в зрелом гемоглобине

на α -цепи

К редким вариантам β -талассемии относится *персистирование фетального гемоглобина*, при котором не происходит его замены на гемоглобин взрослого.

Возникновение симптомов талассемии может наблюдаться при мутациях в регуляторном элементе β -глобиновых генов (LCR)

Одна из миссенс-мутаций (**S**) в гене **HBB**, сопровождаемая заменой глутамина на валин в 6 положении β -цепи, приводит к развитию

серповидноклеточной анемии.

SS-ГОМОЗИГОТЫ ВМЕСТО нормального гемоглобина HbA имеют вариант **HbS**, который полимеризуется с образованием ВОДОКОНЦИЛИ ПУШКОВ

Это приводит к дефекту мембраны эритроцитов, обуславливающему их серповидную форму.

Серповидные клетки увеличивают вязкость крови и мешают ее циркуляции в мелких кровеносных сосудах

Такие эритроциты теряют пластичность, закупоривают капилляры и гемолизируются, вызывая развитие очагов ишемии и инфаркты с выраженной гипоксией и дистрофией внутренних органов и тканей

Серповидноклеточная анемия является примером наследования с неполным доминированием. Гетерозиготные носители мутации (Ss) в гене гемоглобина имеют промежуточную серповидную форму эритроцитов, которая обеспечивает им относительно нормальный фенотип

В обычных условиях у этих лиц анемия не выявляется, так как в их крови содержится нормальный гемоглобин HbA, но при низком парциальном давлении кислорода, характерном, например, для высокогорья, патология прогрессирует

Наследственные анемии

Не только гемоглобинопатии, но и многие другие наследственные дефекты могут привести к развитию анемии.

Аутосомно-рецессивные или X-сцепленные рецессивные формы неспецифической *гемолитической* анемии могут быть обусловлены наследственной недостаточностью многих *эритроцитарных ферментов*

Это – глюкозо-6-
фосфатдегидрогеназа
(*G6PD*), уридин-5'-
монофосфат-гидролаза
(*UMPН1*), пируваткиназа
(*PKLR*), фосфоглицераткиназа
(*PGK1*),
глюкозофосфатизомераза
(*GPI*), аденилаткиназа (*AK1*)

Генетически гетерогенная группа

X-сцепленной и аутосомно-
рецессивной *анемии Фанкони*

характеризуется высокой
геномной нестабильностью,
чувствительностью к агентам,
вызывающим перекрестные

сшивки между

комплементарными нитями ДНК и

предрасположенностью к

онкологическим заболеваниями

Анемия Фанкони, являясь
одной из форм *апластической*
анемии, клинически
проявляется
прогрессирующей
панцитопенией и нередко
сопровождается аномалиями
развития различных органов и
тканей

Одним из наиболее ранних проявлений заболевания является функциональная недостаточность костного мозга, обусловленная нарушением пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга

В настоящее время
идентифицированы **15** генов,
мутации которых приводят к
анемии Фанкони.

Продукты этих генов являются
белками
репарационных комплексов,
обеспечивающих
поддержание геномной
стабильности

Центральным из этих путей
является

активация и транспорт
к месту повреждения ДНК
белков, кодируемых генами
FANCD2 и *FANCI*.

Вслед за этим происходит
координация ядерных
репарационных комплексов

Мутации в гене *FANCD2* являются самой частой причиной анемии Фанкони.

Активация продукта гена *FANCD2* происходит при участии *лигазного комплекса*, 8 белков которого кодируются генами, мутантными при других генетических типах этого заболевания (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL*, *FANCM*)

Репарация перекрестных сшивков ДНК

происходит при участии
многих других белков, **5** из
которых кодируются генами,
мутантными при остальных
генетических типах *анемии*
Фанкони — *FANCD1*, *FANCF*,
FANCN, *FANCO*, *FANCP*

Врожденная дизэритропоэтическая

анемия — это гетерогенная группа заболеваний, обусловленных неэффективным *эритропоэзом*.

При редком аутосомно-рецессивном

типе I, наряду с *макроцитарной мегалобластной анемией*,

дополнительно выявляются вторичный гемохроматоз, костные аномалии в форме акродизостоза и сколиоза, дисплазия ногтевых

пластин

Причиной заболевания являются мутации в гене *коданина-1 (CDAN1)*.

Коданин-1 – это высоко консервативный белок, необходимый для выживания клеток и их прохождения по клеточному циклу

При наиболее частом **II типе** заболевания, характеризующимся нормоцитарными, би- или многоядерными эритроцитами с двойными цитоплазматическими мембранами, выявляемыми при электронной микроскопии, у больных обнаруживаются мутации в гене ***SEC23B***.

Продукт этого гена участвует в дифференцировке и цитокинезе клеток **эритроидного ряда**

Редкий **тип III** умеренной
дизэритропоэтической анемии,
который называется также

доброкачественным

эритроретикулезом, наследуется по

аутосомно-доминантному типу и
характеризуется многоядерным

эритробластозом —

«*гигантобластозом*», при котором

количество ядер достигает **10-12**.

Обнаружено сцепление этой формы

с белковым геном 15-го хромосома

Аутосомно-доминантная
врожденная
дизэритропоэтическая анемия
IV типа, обусловленная
мутациями в гене
транскрипционного
активатора (KLF1), по своим
клиническим характеристикам
отличается от предыдущих
форм

Сидеробластическая анемия

характеризуется присутствием в крови эритроидных сидеробластов.

Ведущими клиническими проявлениями являются:

гипохромная анемия, присутствие двух типов эритроцитов (микроцитов и нормоцитов), наличие в костном мозге кольцевых сидеробластов, особенно на поздних стадиях формирования эритроидных

предшественников

Характерны системная перегрузка железом в результате хронического неэффективного эритропоэза и часто положительный гематологический ответ (ретикулоцитарный криз) на терапевтические дозы витамина В₆ и пиридоксальфосфата.

Возраст начала заболевания может варьировать в очень широких пределах от внутриутробного периода до глубокой старости

Наследственные формы заболевания включают в себя два типа — X-сцепленную рецессивную, *пиридоксин (витамин B₆)-зависимую*, обусловленную мутациями в гене *ALAS2* и аутосомно-рецессивную *пиридоксин-рефрактерную* анемию, обусловленную мутациями в гене *SLC25A38*

Продуктом гена *ALAS2*
является эритроид-
специфический фермент—
дельта-
аминолевулинатсинтетаза,
катализирующая первый шаг в
биосинтезе *гема*

У больных с аутосомно-
рецессивной формой
заболевания также снижен
уровень дельта-
аминолевулинатсинтетазы 2
в результате недостаточности
одного из *митохондриальных*
транспортеров, кодируемых
геном *SLC25A38*

*B_{12} -дефицитная, или
мегалобластная
пернициозная*

(злокачественная) анемия

обусловлена дефицитом
витамина B_{12} , который связан с
его недостаточным
поступлением в организм с
пищей

Редкие моногенные формы B_{12} -
дефицитной пернициозной
анемии связаны с нарушением
усвоения витамина B_{12} в
организме

Поступающий с пищей витамин

B_{12} образует комплекс с
внутренним желудочным
фактором, который затем

взаимодействует со

специфическим рецептором.

Образование этого комплекса и
его взаимодействие с рецептором
необходимо для всасывания

витамина B_{12}

Среди наследственных типов мегалобластной анемии наиболее известным является

синдром Имерслунд-Гресбека,

характеризующийся одновременным поражением у детей чаще всего в возрасте 1-4 лет пищеварительной и нервной системы, дефектами кожных покровов. В 90% случаев болезнь сопровождается протеинурией.

Два генетических типа заболевания – *финский* и *норвежский* – обусловлены мутациями в генах *CUBN* и *AMN*.

Продукты этих генов участвуют в образовании *рецептора* для комплекса витамина B_{12} с *внутренним желудочным фактором*.

В возрасте 20 лет симптомы заболевания нередко исчезают самостоятельно

Более редкий генетический тип пернициозной анемии с дефицитом витамина В₁₂ обусловлен наследственной недостаточностью *внутреннего желудочного фактора*, кодируемого геном *GIF*.

При наличии гиперхромной мегалобластной анемии тяжелой степени и мегалобластном типе кроветворения наблюдается фуникулярный миелоз, глоссит и поражения других органов и систем

Наследственная V_{12} -дефицитная
мегалобластная анемия,
сочетающаяся с сахарным диабетом
и нейросенсорной тугоухостью,
является одним из проявлений
синдрома дисфункции тиаминового
(витамина V_1) метаболизма,
обусловленного мутациями в гене
тиаминового транспортера *SLC19A2*

Аутосомно-рецессивная мегалобластная анемия нередко сочетается с задержкой психического развития, генерализованными судорожными приступами, развивающимися в младенческом возрасте, с последующим формированием абсанс-эпилепсии и трудностей в обучении

Этот генетический тип
мегалобластной анемии
обусловлен наследственной
недостаточностью ключевого
фермента

метаболизма фолатов –

дигидрофолатредуктазы,

кодируемой геном *DHFR*.

Назначение фолиевой кислоты

может в некоторых случаях

улучшить состояние больного

Железодефицитная рефрактерная микроцитарная анемия без признаков нарушения метаболизма железа или кровотечений обусловлена мутациями в гене *TMPRSS6*. Продуктом этого гена является трансмембранная сериновая *протеаза*, участвующая в расщеплении антимикробного пептида *гепсидина* — ключевого регулятора абсорбции железа и снижающая его токсичности

Напомним, что мутации в гене
гепсидина приводят к
аутосомно-рецессивному
ювенильному гемохроматозу
типа 2В.

Прием препаратов железа при
данной форме
железодефицитной анемии
неэффективен, так как они не
всасываются в кишечнике

Гетерогенная группа аутосомно-доминантных младенческих форм

анемии Блекфена-Даймонда,

сопровождающихся врожденной эритроидной дисплазией,

обусловлена мутациями в генах различных *рибосомных* белков. В

30-40% случаев у больных наблюдаются черепно-лицевые аномалии и другие врожденные пороки развития, затрагивающие

чаще всего верхнюю конечности

Характерным является хроническое течение анемии, однако у части больных, чаще в периоде пубертата, отмечается спонтанная ремиссия.

Лечение анемии Блекфена-Даймонда заключается в назначении

глюкокортикостероидов

В настоящее время
идентифицированы **10** генов
рибосомных белков, суммарно
объясняющих более **50%** всех
случаев анемии Блекфена-
Даймонда.

Наиболее частой причиной этого
заболевания являются
гетерозиготные мутации в гене
рибосомного белка S19 (RPS19)

Апластическая анемия —

заболевание кроветворной системы, относящееся к миелодисплазиям и выражающееся в резком угнетении или прекращении роста и созревания клеток всех ростков кроветворения в костном мозге (*панмиелофтиз*).

Это достаточно редкая и тяжелая патология, поражающая в год от 2 до 5 человек на миллион населения

Без лечения больные с
тяжелыми формами
апластической анемии
погибают в течение
нескольких месяцев. При
своевременном адекватном
лечении прогноз заболевания
относительно благоприятный

Согласно современным представлениям ключевым фактором в понимании патогенеза апластической анемии является положение о главенствующей роли дефекта стволовой клетки крови, возникающего вследствие воздействия неизвестного пускового агента

Этот дефект близок по характеру или идентичен соматической мутации. Об этом свидетельствует восстановление кроветворения у больных после трансплантации аллогенного костного мозга, содержащего нормальные стволовые клетки. В 75% случаев заболевание носит идиопатический характер

В 15% случаев причиной аплазии является прием лекарственных препаратов или инфекционный процесс, хотя наследственные причины подобной индивидуальной чувствительности до сих пор остаются неизвестными

В 5-10% случаев заболевание носит семейный характер или сочетается с другими соматическими аномалиями. К наследственным формам апластической анемии относится также и *анемия Фанкони*

В настоящее время идентифицированы гены, гетерозиготные мутации в которых повышают риск развития апластической анемии.

Это гены *гамма-интерферона (IFNG)*, *нибрина* — одного из *ферментов репарации* двунитевых разрывов ДНК (*NBS1*), *перфорина-1* — порформирующего белка цитолитических гранул, участвующего в формировании *мембранных пор (PRF1)*, и белка, предположительно участвующего в *процессинге рРНК (SRPS)*

Кроме того, укорочение теломер, обусловленное присутствием гетерозиготных мутаций в генах *TERT* и *TERC*, также повышает риск развития апластической анемии в сочетании с фиброзом легких и печени

***Гемофилия А и гемофилия
В***

В основе развития X-
сцепленных рецессивных
форм *гемофилии А* и
гемофилии В лежат
наследственные дефекты
двух *факторов свертывания*
крови – VIII и IX –,
обусловленные мутациями в
генах *F8C* и *F9* соответственно

При любой из этих форм наблюдаются нарушения свертывания крови, и самые незначительные травмы без специальной гематологической помощи могут привести больного к летальному исходу.

Частота гемофилии А составляет 1 : 5000 новорожденных мальчиков, гемофилия В встречается в 10 раз реже

Отметим, что у женщин – носительниц мутаций в одном из генов гемофилии в отдельных случаях также наблюдается склонность к кровотечениям, что выражается в обильных месячных и длительных кровотечениях во время родов.

В настоящее время возможна *пренатальная диагностика* гемофилии А и В

Фактор VIII – это большой

сывороточный гликопротеин, который функционирует в коагуляционном каскаде как кофактор для активации фактора X.

Протеолитически он активируется множеством коагуляционных ферментов, включая тромбин.

В неактивном состоянии фактор VIII тесно ассоциирован с фактором Виллебранда

идентифицированных мутаций в гене *F8C* – делеции одного или нескольких смежных нуклеотидов. Остальные мутации точковые – миссенс- или нонсенс-типа. В 45% случаев у больных с тяжелыми формами гемофилии А обнаруживаются протяженные инверсии, которые затрагивают большую часть гена *F8C* от 5'-нетранслируемой области до 22

Подобные инверсии
полностью инактивируют ген
F8C.

Их возникновение связано с
особенностями молекулярной
структуры гена *F8C*

Около 14% матерей больных
мальчиков являются
соматическими или гонадными
мозаиками, и вероятность
повторного рождения
больного ребенка у них также
повышена

Фактор IX в плазме крови
находится в виде
гетеродимера, состоящего из
двух полипептидных цепей
(легкой и тяжелой), ковалентно
связанных между собой
дисульфидным мостиком

Он циркулирует в виде неактивной формы до тех пор, пока не произойдет протеолитическое высвобождение активирующего его пептида, после чего фактор IX принимает конформацию активной сериновой протеазы

Его роль в свертывании крови
связана с активацией фактора
X посредством
взаимодействия с ионами
кальция, фосфолипидами
мембраны и фактором VIII

Для генов *F8* и *F9* характерна высокая частота возникновения мутаций

(4×10^{-6} за поколение), причем мутации значительно чаще возникают в мужских половых клетках, чем женских.

Считается, что вероятность получения больным ребенком возникшей *de novo* мутации от отца в 11 раз выше, чем от матери

При этом с возрастом вероятность возникновения новых мутаций в гене *F9* у отца повышается.

По разным оценкам считается, что в спорадических случаях вероятность гетерозиготного носительства мутации у матери составляет лишь 80%.

В 40% случаев при тяжелых формах гемофилии В у больных обнаруживаются делеции в гене *F9* различной протяженности

Точковые мутации в промоторной области гена связаны с более легкими формами заболевания, такими, например, как *Лейденская гемофилия*, при которой у больных к возрасту половой зрелости наступает улучшение многих клинических показателей, в частности, исчезает геморрагический синдром

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда —

это частое наследственное
заболевание крови,
проявляющееся спонтанными
кровотечениями.

Распространенность болезни
Виллебранда – 1 случай на 800
- 1000 человек

Основными клиническими проявлениями заболевания являются обильные носовые и десневые кровотечения, кровотечения из внутренних органов с образованием гематом, меноррагии, длительные кровотечения после хирургических вмешательств и травм

В основе патогенеза лежат нарушения агрегации тромбоцитов, возникающие вследствие недостаточности

фактора Виллебранда (ФВ)

— большого мультимерного белка, играющего ключевую роль в адгезии тромбоцитов к коллагену и их агрегации, а также служащего переносчиком для фактора VIII свертывания крови

Болезнь Виллебранда делится на **3**
основных типа.

При *первом доброкачественном*
типе, который диагностируется в
60-80% случаев, наблюдается
умеренный дефицит ФВ с
сохранением его функциональной
активности.

При этом уровень *фактора VIII*
свертывания крови снижен до **5-30%**
по сравнению с нормой

Второй тип заболевания,
характеризующийся
структурными нарушениями ФВ,
выявляется у
10-30% больных.

В этом случае у больных может
быть нарушена функция ФВ,
связанная с агрегацией
тромбоцитов, или теряется его
способность связывать фактор

Самый тяжелый *третий* тип заболевания обусловлен значительной количественной недостаточностью ФВ (менее 1% нормы) или его полным отсутствием.

В этом случае у больных наблюдаются интенсивные рецидивирующие геморрагии, сопровождающиеся выраженной анемизацией.

Этот редкий тип заболевания встречается с частотой 1 случай на миллион населения и составляет не более **1-5%** среди всех больных

Наследуется болезнь
Виллебранда по *аутосомно-*
доминантному типу с
неполной пенетрантностью.

Все клинические типы
болезни Виллебранда
обусловлены гетерозиготными
мутациями в гене *VWF*, спектр
которых достаточно
разнообразен

Большинство составляют миссенс-мутации, наиболее частой из которых является **R1205H**.

На проявление мутаций могут оказывать влияние многие факторы, такие как тиреоидные гормоны, эстрогены, разные виды стресса, возраст

Однако наибольшее
модифицирующее влияние
оказывает присутствие *нулевой*
группы крови по системе *ABO*.

Это объясняется тем, что
глюкозилтрансфераза,
отсутствующая у носителей 0 группы
крови, участвует в *процессинге ФВ*,
повышая его устойчивость ко многим
эндогенным и экзогенным факторам

Лечение при болезни Виллебранда определяется типом заболевания и выраженностью геморрагического синдрома.

Так, при первом типе болезни показан *десмопрессин* – синтетический аналог вазопрессина, который оказывает вазопрессорное, антидиуретическое действие и стимулирует выработку фактора Виллебранда и VIII коагуляционного фактора

При тяжелых формах
используют
вирусинактивированные
(не содержащие вирусов
гепатита В и С)
концентраты,
включающие в себя фактор
Виллебранда
(*препарат "Вилате"*)

Наследственные тромбофилии

В настоящее время достигнут определенный прогресс в выявлении генетических факторов риска *тромбофилии* – нарушений гемостаза, обуславливающих повышенную склонность к развитию тромбозов кровеносных сосудов различного калибра и локализации, а также тромбоэмболий и инфарктов органов

При наследственной
тромбофилии значительно
повышен риск развития в
течение жизни венозных
тромбозов и тромбоэмболии
легочной артерии

К генетическим маркерам наследственной тромбофилии относятся наследственные дефициты

белков C, S и антитромбина,

а также мутации в генах

факторов свертывания крови

V и II, или протромбина (F5 и

F2)

Протеины C и S, а также протромбин – синтезируемые в печени витамин K-зависимые сывороточные гликопротеины, являются ключевыми компонентами антикоагулянтной системы

I Протеин С активируется на поверхности эндотелия сосудов при помощи тромбин-тромбомодулинового комплекса.

Действуя как *сериновая протеаза*, он расщепляет активированные формы *факторов V и VIII*

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Белок S является кофактором активированного белка C. Фактор II свертывания крови конвертируется в тромбин фактором Xa в присутствии фосфолипидов, кальция и фактора Va

Активированный тромбин
конвертирует фибриноген в
фибрин, стимулируя тем
самым агрегацию
тромбоцитов, и в свою
очередь активирует факторы
V, VIII и XIII

Фактор V свертывания крови
циркулирует в крови в неактивной
форме.

Он активируется тромбином и
действует как кофактор при
конверсии протромбина в
тромбин.

Активированный фактор Va
инактивируется активированным
белком C

Главным ингибитором
тромбина является
антитромбин III,
принадлежащий к
суперсемейству ингибиторов
сериновых протеиназ
(серпинов)

Гетерозиготные мутации в генах *протеина С (PROC)* и *S (PROS1)* приводят к двум редким формам наследственной тромбофилии. Наследственная недостаточность *антитромбина III*, кодируемого геном *AT3D*, является генетическим фактором риска развития *венозных тромбозов*

Однако мутации в генах
PROC, PROS1 и *AT3D*

являются редкой причиной наследственных тромбофилий, так как их суммарные частоты в популяции не превышают **0.4%** и достигают **2%** среди пациентов с венозными тромбозами. Как правило, эти нарушения выявляются при анализе коагулограммы

Главной причиной наследственной тромбофилии является присутствие гомозиготных и гетерозиготных мутаций в генах *F2* и *F5*.

В гене *F5* идентифицирована миссенс-мутация **R506Q**, затрагивающая сайт расщепления фактора Va активированным белком C

В результате фактор Va
становится устойчивым к
действию активированного
белка C.

Замена R506Q получила
название *Лейденской*
мутации, или *Лейденского*
фактора V

Её гетерозиготное носительство повышает риск развития венозной тромбоэмболии в 5 раз, причем в этом случае тромбоз чаще всего начинается с глубоких вен.

Частота *гетерозигот* по Лейденскому фактору V в различных популяциях мира колеблется в пределах от 2% до 7%

Некоторые внешние факторы могут резко увеличивать частоту тромбозов при наличии Лейденской мутации.

Это – *хирургические вмешательства*, прием пероральных контрацептивов, беременность, повреждения сосудов и вынужденная обездвиженность больного

У гомозигот по Лейденской мутации, которые встречаются в популяциях значительно реже, риск тромбозов и тромбоэмболии составляет десятки процентов и может достигать 100% при действии провоцирующих факторов

В гене *F5* описаны также и другие мутации, которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к недостаточности фактора V и увеличению риска венозных тромбозов. В некоторых случаях подобные мутации обнаруживаются у больных с одной из форм *геморрагического диатеза – парагемофилией*

Присутствие инактивирующих мутаций в гене *F5* в компаунде с Лейденским фактором V (псевдогомозиготность по Лейденскому фактору V) значительно увеличивает риск развития тромбозов

Спектр мутаций в гене *F2* также хорошо изучен.

Мажорной является замена *G20210A*.

Носительство этой мутации увеличивает риск тромбозов в *3* раза, а при сочетании с *Лейденским фактором V* – до *80* раз, хотя такое сочетание двух неблагоприятных аллелей крайне редко встречается в популяции

Необходимо учитывать, что риск развития венозных тромбозов резко возрастает при сочетании наследственной предрасположенности к тромбофилии с внешними модифицирующими факторами. В настоящее время показаниями для генетического тестирования с целью исключения наследственной тромбофилии являются следующие:

1. наличие венозной тромбоэмболии в семейном анамнезе;
2. первый случай венозной тромбоэмболии в возрасте до 50 лет;
3. рецидивирующая венозная тромбоэмболия;
4. прием пероральных контрацептивов или наличие гормонзаместительной терапии;
5. привычное невынашивание беременности

Разработаны схемы
ведения и лечения
беременных женщин с
наследственными факторами
предрасположенности к
тромбофилии

***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ***