

# **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 –

*агглютинидами*

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**

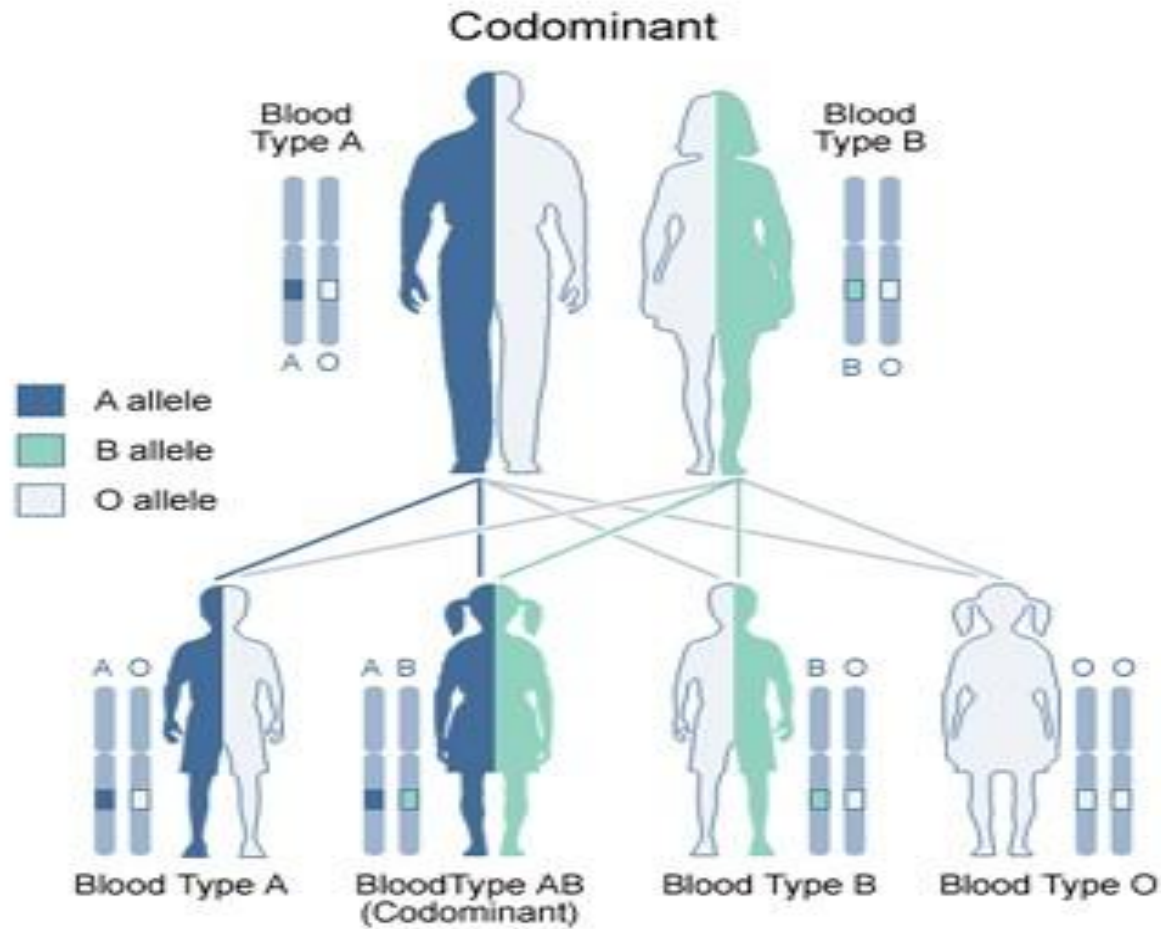


Гликозилтрансфераза  
кодируется геном *ABO*,  
в котором идентифицированы  
3 главных аллеля: *A*, *B* и *O*.  
Аллели *A* и *B* кодируют  
изоформы фермента,  
пришивающие разные  
углеводные остатки к  
предшественнику H

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	$\beta$ – анти-В
III, или В	ВВ или В0	В	$\alpha$ – 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

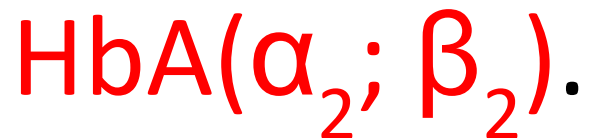
человека представлено

изоформой HbA, или

гемоглобином A, в состав которого

входят две  $\alpha$ - и две  $\beta$ -цепи. Его

формула записывается как



От 2 до 2,5% приходится на долю

гемоглобина HbA<sub>2</sub>, в котором  $\beta$ -

цепь заменена на  $\delta$ -цепь – HbA<sub>2</sub>( $\alpha_2;$

$\delta_2$ )

В первой половине беременности у плода присутствуют необычные формы *эмбрионального* гемоглобина  $\text{HbCower2} (\alpha_2; \varepsilon_2)$  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  $\beta$ -цепь заменена на  $\gamma$ -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

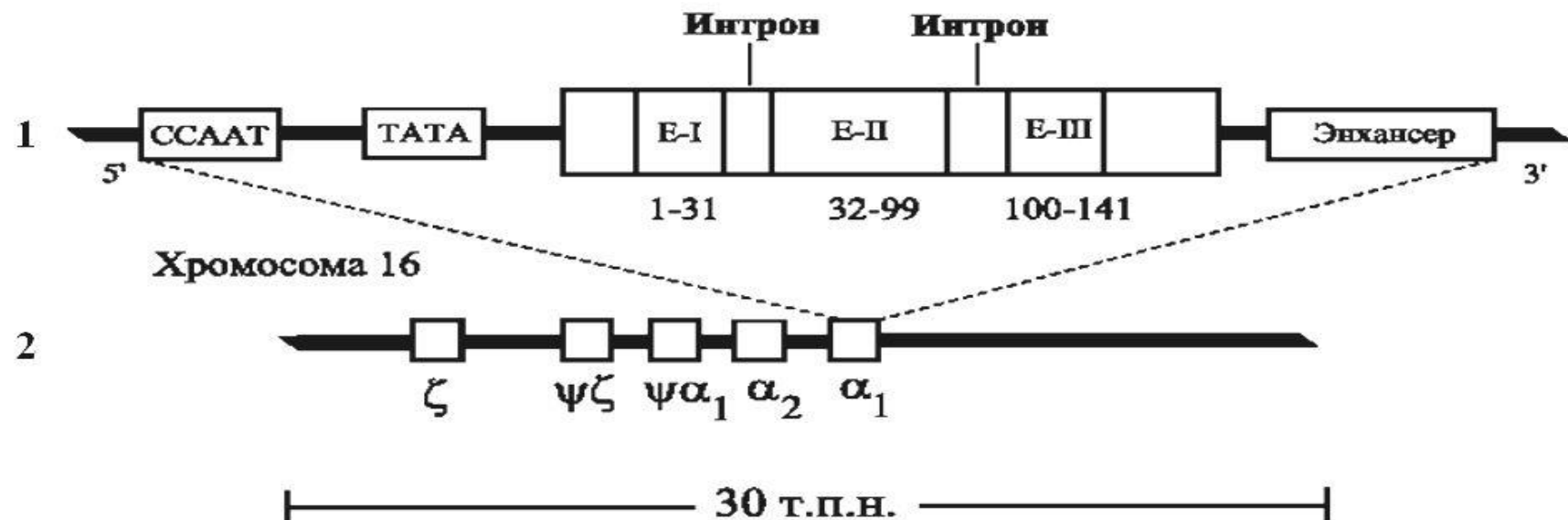
Продукты этих генов идентичны друг другу, но характер их экспрессии различен.

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

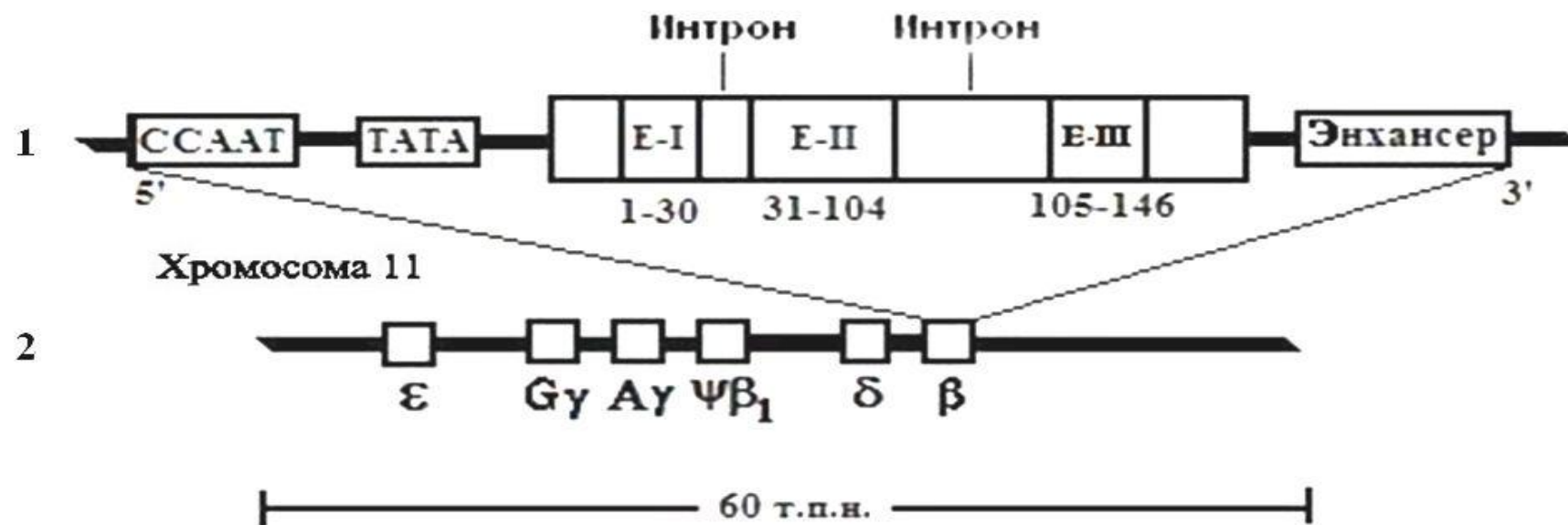
В непосредственной близости от гена *HVA2* расположены 2 псевдогена *HVAR1*

Остальные цепи гемоглобина  
( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  и  $\xi$ ) кодируются  
соответственно генами  
*HBB*, *HBD*, *HBG1*, *HBG2* (2 гена  
для  $\gamma$ -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

*$\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии, а также серповидноклеточная анемия*

*$\alpha$ -талассемии* – это

клинически полиморфная и  
генетически гетерогенная  
группа аутосомно-  
рецессивных заболеваний,  
обусловленных мутациями в  
двух  *$\alpha$ -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.  
 $\alpha$ -талассемии встречаются во многих частях мира, но особенно распространены в южной Азии и на Филиппинах

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

В результате в популяциях может наблюдаться *полиморфизм* по варьирующему от *4 до 0* числу копий  $\alpha$ -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  $\alpha$ -глобиновых генов приводит к развитию **микроцитоза**

Классическая картина хронической гемолитической анемии, сопровождающаяся образованием новых типов гемоглобина, например, гемоглобина HbH, состоящего из 4  $\beta$ -цепей, наблюдается при делеции *трех* копий  $\alpha$ -глобиновых генов. Подобные делеционные формы идентифицируются у **83%** больных  $\alpha$ -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  $\alpha$ -цепей, важный для осуществления их контактов с  $\beta$ -цепями.

В этом случае образуется гемоглобин, состоящий из 2  $\gamma$ - и 2  $\alpha$ -цепей



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

*$\beta$ -талассемии* – это группа клинически полиморфных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутациями в  *$\beta$ -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  
 $\beta$ -глобина в этих популяциях  
достигает 5-8%.

Максимальная  
распространенность  
 $\beta$ -талассемии  
зарегистрирована на Кипре  
(14%) и в  
Сардинии (12%)

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

Примером тяжелой формы  $\beta^0$ -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  $\beta^+$ -талассемии чаще всего являются регуляторные мутации, приводящие к снижению количества  $\beta$ -цепи и заменой её в зрелом гемоглобине

на  $\alpha$ -цепи



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

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

Одна из миссенс-мутаций (**S**) в гене **HBB**, сопровождающаяся заменой глутамина на валин в 6 положении  $\beta$ -цепи, приводит к развитию

*серповидноклеточной анемии.*

SS-гомосиготы вместо нормального гемоглобина HbA имеют вариант **HbS**, который полимеризуется с образованием

водородных связей

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*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL*, *FANCM* )

# *Репарация перекрестных сшивок ДНК*

происходит при участии  
многих других белков, **5** из  
которых кодируются генами,  
мутантными при остальных  
генетических типах *анемии*  
*Фанкони* — *FANCD1*, *FANCI*,  
*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 белком сыворотки с дозой 15:21

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 В<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub>)-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 В<sub>12</sub> 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

наше всего верхние 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*), *перфорины-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

( $4 \times 10^{-6}$  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***