

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.15-056.7-02-092

**ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА
РЕДКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ**

Бабенко Ю.Д., Димитрова Е.Г., Мокашева Е.Н.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: babenko2001hah@mail.ru*

Наследственные заболевания крови часто вызывают формирование тяжелых патологий, приводящих к инвалидности еще в детском возрасте. Необходимо повышать уровень осведомленности врачей о данных болезнях, более подробно изучать вопросы этиологии и патогенеза. Это поможет улучшить диагностику вышеупомянутых заболеваний, а в дальнейшем позволит своевременно назначить верное лечение и избежать многих осложнений. В основе механизмов болезни Виллебранда лежит генетический дефект синтеза фактора Виллебранда, отвечающего за адгезию тромбоцитов и стабилизацию VIII фактора свертывания. У пациентов с болезнью Костманна отмечают следующие изменения: отсутствие экспрессии генов молекулы NAH1, мутация в гене ELANE. При синдроме Имерслунд – Гресбека, характеризующемся дефицитом кобаламина, определяются мутации в генах CUBN, AMN. Талассемия является результатом наследственных дефектов в генах, кодирующих α - и β -цепи глобина. Гемофилия возникает в результате нарушения синтеза в одном из следующих факторов свертывания: VIII, IX и XI – и проявляется кровоизлияниями и другими геморрагическими проявлениями. Образование эритроцитов сферической формы при болезни Минковского – Шоффара происходит в результате мутации в одном из генов, отвечающих за синтез β - и α -спектрина, анкирина, протеина 4.1 и 4.2 и полосы 3.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, болезнь Костманна, синдром Имерслунд – Гресбека, талассемия, гемофилия, болезнь Минковского – Шоффара

**FEATURES OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS
OF RARE HEREDITARY BLOOD DISEASES**

Babenko Yu.D., Dimitrova E.G., Mokasheva E.N.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of Ministry of Health
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: babenko2001hah@mail.ru*

Hereditary blood diseases often cause the formation of severe pathologies that lead to disability in childhood. It is necessary to raise the level of awareness of doctors about these diseases, to study in more detail the issues of etiology and pathogenesis. This will help to improve the diagnosis of the above-mentioned diseases, and in the future will allow you to prescribe the right treatment in a timely manner and avoid many complications. The mechanisms of Willebrand's disease are based on a genetic defect in the synthesis of Willebrand factor, which is responsible for platelet adhesion and stabilization of coagulation factor VIII. In patients with Kostmann's disease, the following changes are noted: lack of gene expression of the NAH1 molecule, mutation in the ELANE gene. In Imerslund-Gresbeck syndrome, characterized by a deficiency of cobalamin, mutations in the genes CUBN, AMN are determined. Thalassemia is the result of hereditary defects in the genes encoding the α - and β -chains of globin. Hemophilia occurs as a result of impaired synthesis in one of the following coagulation factors: VIII, IX and XI and is manifested by hemorrhages and other hemorrhagic manifestations. The formation of spherical erythrocytes in Minkowski-Shoffar disease occurs as a result of a mutation in one of the genes responsible for the synthesis of β - and α -spectrin, ankyrin, protein 4.1 and 4.2 and band 3.

Keywords: Willebrand's disease, Kostmann's disease, Imerslund – Gresbeck syndrome, thalassemia, hemophilia, Minkowski-Shoffar disease

Наследственные заболевания крови нередко являются причиной серьезных осложнений и инвалидизации населения. При этом часто требуется продолжительное и дорогостоящее лечение. В настоящий момент этим патологиям не уделяется должного внимания, поэтому необходимо повышать уровень осведомленности врачей о данных болезнях, более подробно изучать вопросы этиологии и патогенеза.

Цель исследования – изучить данные научных статей и литературы, отражающие этиологию и патогенез редких наследственных заболеваний крови.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы материалы научных источников, отражающих причины и механизмы таких наследственных заболеваний крови, как болезнь Виллебранда, болезнь Костманна, синдром Имерслунд – Гресбека, талассемия, гемофилия, болезнь Минковского – Шоффара.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Истоком изучения болезни Виллебранда считается научная работа 1926 г. профессора Эрика фон Виллебранда, в которой он опи-

сал несколько случаев наследственной формы повышенной кровоточивости у одной семьи с Foglio [1, с. 68]. В клинической картине преобладали носовые, десневые, луночные кровотечения длительностью более 10 мин, меноррагии, а также обильные кровотечения более 15 мин из мелких ран, кровь в испражнениях без патологии желудочно-кишечного тракта, подкожные гематомы, тяжелая анемия.

В основе патогенеза данного заболевания лежит дефект синтеза фактора Виллебранда (vWF), отвечающего за адгезию тромбоцитов и стабилизацию VIII фактора свертывания. Чтобы максимально понять механизмы данного заболевания, нужно разобраться со всеми изменениями на молекулярном уровне. Ген, кодирующий синтез фактора Виллебранда, располагается на коротком плече 12-й хромосомы. Соответствующая иРНК содержит информацию о полипептидной цепи из 2813 аминокислотных остатков, являющейся белком-предшественником vWF. Путем отщеплений, гликолизации, сульфатации, мультимеризации, происходящих в аппарате Гольджи, образуется прополипептид. Синтез самого фактора Виллебранда должен осуществляться в клетках сосудистого эндотелия и в мегакариоцитах [1, с. 68].

Фактор Виллебранда осуществляет следующие две важные функции, необходимые для нормального функционирования нашего организма. Во-первых, он взаимодействует с коллагеном при повреждении сосудов, при этом меняет свою конформацию для связывания с тромбоцитами. Итогом данного процесса является адгезия и агрегация тромбоцитов. Во-вторых, vWF переносит в крови VIII фактор свертывания крови, являясь для него защитой от инактивации.

Данную болезнь подразделяют на 3 основных вида. При типе 1, который является наиболее частым (80% всех случаев болезней), наблюдается частичный недостаток vWF. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу. При этом развитии болезни мультимерная структура фактора Виллебранда сохранена.

Для типа 2 характерны качественные изменения vWF. Также в составе данного типа имеются подвиды, которые обозначаются латинскими буквами.

При 2А наблюдается ослабление vWF-опосредованной адгезии тромбоцитов, а также недостаток мультимеров фактора Виллебранда.

2В тип встречается среди 15–30% пациентов с болезнью Виллебранда и наследуется аутосомно-доминантно [1, с. 69]. Характерной особенностью в данном случае является качественное повреждение

vWF, что функционально отражается в его повышенной реактивности по отношению к тромбоцитарному рецептору GpIb. Следствием этого служит склонность тромбоцитов к внутрисосудистой агрегации и их повышенное потребление.

Для 2М типа характерны различные качественные дефекты vWF, однако без дефицита мультимеров фактора Виллебранда.

При типе 2N отмечается низкая способность взаимодействовать с VIII фактором свертывания.

Также выделяют 3 тип, при котором зафиксировано почти полное отсутствие фактора Виллебранда в сосудистой стенке, плазме, тромбоцитах. Является наиболее тяжелым и редким, передается аутосомно-рецессивным путем [1, с. 70].

В отдельную группу выделяют синдром Виллебранда тромбоцитарного типа, который развивается вследствие качественного наследственного дефекта гликопротеина Ib, обуславливающего его повышенную чувствительность в отношении фактора Виллебранда. Данная патология может быть диагностирована по увеличенной чувствительности тромбоцитов исследуемого в ответ на небольшое количество ристоцетина (повышенная агрегация, зависящая от фактора Виллебранда) и низкому содержанию высокомолекулярных форм фактора Виллебранда в плазме крови (вследствие его взаимодействия с циркулирующими тромбоцитами). При этом заболевании снижение числа тромбоцитов в кровотоке обусловлено их повышенной склонностью к внутрисосудистой агрегации, т.е. тромбоцитопения является результатом повышенного потребления данных форменных элементов крови. Характер наследования аутосомно-доминантный.

Для диагностики болезни Виллебранда необходимо собрать подробный анамнез заболевания, чтобы выявить его наследственную природу. Важна информация о времени начала заболевания (с детства или в зрелом возрасте) и семейный анамнез (наличие тромбоцитопений и геморрагического синдрома у родственников). В лабораторной диагностике применяются: длительность кровотечения по Айви, фактор VIII в плазме, антиген FW [2, с. 73].

Для лечения I, IIА, IIМ, IIН типов применяется десмопрессин, который стимулирует выход фактора Виллебранда в кровяное русло. В терапии IIВ типа применяют концентрат VIII плазменного фактора, а III типа – концентрат VIII плазменного фактора + десмопрессин [3, с. 47].

Болезнь Костманна, являющаяся одним из редких заболеваний крови, проявляется

в первые месяцы жизни ребенка лихорадкой неясной этиологии, долго не заживающей пупочной ранкой и различными бактериальными заболеваниями кожи, так как у пациентов с данной патологией отсутствует экспрессия генов молекулы НАХ1 (белок с плейотропными функциями). НАХ1 влияет на Ca²⁺-АТФазу саркоплазматического ретикулума и, соответственно, регулирует уровень кальция в нем. Если у больных нейтропенией данный белок мутирован по аутосомно-рецессивному типу в результате близкородственных браков, то такие люди больше подвержены бактериальным инфекциям с самого детства (сепсис, стоматиты, гингивиты, абсцессы подкожной жировой клетчатки и т.д.) [4, с. 24].

При болезни Костманна происходит мутация в гене ELANE (раньше ELA2), расположенном на хромосоме 19p13.3. Особенность в том, что нейтрофильную эластазу, дефект которой вызывает апоптоз нейтрофилов еще в костном мозге, кодирует данный ген. В результате развивается нейтропения (менее 0,3 × 10⁹/л). На миелограмме только делящиеся нейтрофилы, промиелоциты с атипичными ядрами, крупными азурофильными гранулами и вакуолями в цитоплазме, и/или миелоциты, большое количество эозинофилов и моноцитов.

Диагностика болезни Костманна заключается в сдаче общего анализа крови, миелограммы, проведении генетического исследования и диагностике синдромов, обусловленных абберацией аутосом. В лечении болезни Костманна применяют п/к введение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, в последующем необходимо в течение всей жизни введение поддерживающей дозы. В особо тяжелых случаях показаны трансфузии гранулоцитов [2, с. 86].

Еще одной редкой наследственной болезнью является синдром Имерслунд – Гресбека (IGS). Характеризуется дефицитом кобаламина (В12), обусловленным нарушением селективной мальабсорбции этого витамина в кишечнике. Впервые вышеупомянутый синдром описала О. Имерслунд у членов норвежской семьи в 1960 г. Независимо от данной работы в этом же году Р. Гресбек представил подобную клиническую картину у членов финской семьи. В настоящее время дана характеристика около 400 случаев этого синдрома [2, с. 25]. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу и сопровождается мегалобластной анемией с нормальной или субнормальной желудочной секрецией, нормальным содержанием фактора Касла в пищеварительном соке, нарушением всасывания кобаламина и протеинурией.

В основе патогенеза лежит мутация в следующих генах: CUBN, AMN.

Ген CUBN кодирует cubilin – белок, выполняющий функцию рецептора для внутреннего фактора-комплексов В12, был обнаружен мутированным у ряда финских пациентов с избирательной мальабсорбцией кобаламина и протеинурией [5, с. 80]. Ген AMN кодирует amnionless-трансмембранный белок I типа, обнаружен мутированным у нескольких норвежских и еврейских пациентов. Мутации в любом из вышеупомянутых генов вызывают IGS [6, с. 6]. Amnionless и cubilin образуют комплекс – димер-cubam, который расположен в терминальном отделе подвздошной кишки и функционирует как рецептор для фактора Касла и комплекса IF-В12, ответственного за поглощение В12.

Заболевание обычно проявляется в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Клиника неспецифична: бледность, усталость, дефицит массы тела, частые респираторные и желудочно-кишечные инфекции. Отличительной особенностью IGS является выявление макроцитарной анемии и протеинурии, которую невозможно причислить ни к клубочковой, ни к канальцевой. Кроме того, при продолжительном наблюдении за больными с синдромом Имерслунд – Гресбека не было обнаружено патологии функции почек [7, с. 80].

В настоящее время диагноз устанавливается методом исключения других причин дефицита В12 и клинико-генеалогического анализа. В наиболее сложных диагностических случаях проводят верификацию диагноза методом молекулярно-генетического исследования.

Лечение заключается в пожизненном парентеральном введении кобаламина. При выполнении всех рекомендаций прогноз для жизни благоприятный, длительность наблюдения за больными с данным синдромом составляет более 50 лет [7, с. 80].

Талассемия является заболеванием кровяной системы, которое объединяет целую группу наследственных анемий, обусловленных количественными нарушениями синтеза одной или нескольких цепей гемоглобина. Наследуется данная патология по аутосомно-рецессивному типу, при этом у двух родителей с малой формой β-талассемии может родиться ребенок с большой β-талассемией. Эпидемическим очагом талассемии являются страны Средиземноморья, Центральной и Южной Азии. Это обусловлено увеличением сопротивляемости организма к малярии [8, с. 243]. Человеческий гемоглобин HbA состоит из гема и белка глобина, который в свою

очередь из двух α -цепей и двух β -цепей. Нарушение синтеза цепей ведет к развитию данного заболевания.

На сегодняшний день выделяют два вида талассемии. Первый вид, или α -талассемия, обусловлен дефектом генов, кодирующих синтез α -цепей гемоглобина. При скрытом носительстве (гетерозиготная α -талассемия) происходит повреждение одного из четырех генов, в результате в крови не выявляются значительные изменения показателей. При наличии мутации в двух генах, кодирующих α -цепи, в крови появляются микроцитарные и гипохромные эритроциты, но без выраженных признаков гемолиза и анемии. Участки дефекта в трех генах вызывают развитие компенсированной гемолитической анемии с микроцитарными гипохромными эритроцитами. Наиболее тяжелой формой α -талассемии, обусловленной дефектами всех четырех генов, является водянка плода. Данная форма талассемии несовместима с жизнью [9, с. 118].

Второй вид данной патологии – это β -талассемия, которая характеризуется мутацией гена, кодирующего синтез β -цепей гемоглобина. Малая β -талассемия возникает у гетерозигот. В данном случае мутация будет только одной хромосомы из 11 пары. Проявляется умеренной микроцитарной анемией, вероятно умеренная бледность кожных покровов [10, с. 22].

Промежуточная β -талассемия обусловлена наследованием двух аллелей β -талассемии и имеет довольно вариабельную клиническую картину, часто сходную с анемией Кули, однако менее выраженную и отсроченную по времени [10, с. 22].

Большая β -талассемия (анемия Кули) развивается у гомозигот и сложных гетерозигот. Является результатом недостаточности β -цепи. Клинические проявления довольно типичны: желтуха, язвы нижних конечностей, холелитиаз, массивная спленомегалия, может развиваться секвестрация эритроцитов в селезенке. Перегрузочная концентрация железа в крови приводит к развитию сердечной недостаточности, гемосидерозу печени и далее к ее циррозу. Гиперплазия костного мозга вызывает утолщение костей. Поражение трубчатых костей приводит к патологическим переломам и нарушению роста, в результате чего происходит задержка полового развития. Эритроциты имеют своеобразную «мишеневидную» форму [8, с. 243].

Диагностика довольно проста: проводят анализ гемоглобина методом электрофореза и биохимическое определение фетального гемоглобина.

Определение α -талассемии требует молекулярно-биологических исследований из-за непоказательности электрофореза. Подозрение на α -талассемию возникает при наличии клинических и лабораторных признаков заболевания и отсутствии изменений на электрофорезе гемоглобинов.

Лечение заключается в переливании донорской эритроцитарной массы, при избытке железа – подкожное введение десферала, при спленомегалии возможно удаление селезенки [9, с. 120].

Гемофилия – это наследственная коагулопатия. При дефиците VIII фактора свертывания (антигемофильного глобулина) развивается гемофилия А, при недостатке IX фактора свертывания (фактора Кристмаса) формируется гемофилия В, а нехватка XI фактора свертывания (плазменного предшественника тромбoplastина) приводит к гемофилии С. Тип наследования данной патологии рецессивный, сцепленным с X-хромосомой.

У большинства больных (около 70%) семейный анамнез отягощен наследственной предрасположенностью. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В некоторых случаях (30–35%) возможны мутации без отягощения семейного анамнеза заболевания.

Клиническая картина гемофилии А и В практически одинакова: кровотечения, кровоизлияния и другие геморрагические проявления, возникающие спонтанно или в результате травмы. Гемофилия С в свою очередь отличается незначительной или бессимптомной выраженностью клинической картины и часто выявляется случайно при анализе свертываемости крови.

Основным принципом лечения гемофилии является специфическая коррекция гемостаза концентратами факторов свертывания [11, с. 9].

Болезнь Минковского – Шоффара, которая наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, характеризуется наличием в мазке периферической крови эритроцитов специфичной сферической формы.

При описании патогенеза данного заболевания отмечают наличие внутреннего дефекта мембраны эритроцитов и нарушение функции селезенки, которая проявляется в селективном захвате и деструкции поврежденных эритроцитов.

На поверхности эритроцита находятся молекулы β - и α -спектрина, которые образуют гетеродимеры со связями с анкирином, протеинами 4.1 и 4.2 и полосой 3 (которая является трансмембранным белком). Де-

фект в любом из генов, кодирующих данные белки, ведет к образованию сферических эритроцитов и сокращению их срока жизни [12, с. 39].

При описании клинической картины наследственного сфероцитоза упоминают гемолитическую анемию, желтуху, ретикулоцитоз, образование камней в желчном пузыре, спленомегалию, наличие сфероцитов в мазке периферической крови, а также сниженную осмотическую стойкость эритроцитов.

Прогноз для жизни довольно благоприятный. Лечение же заключается в назначении трансфузионной терапии и фолатов, при тяжелых формах – применение спленэктомии [13, с. 32].

Заключение

Исследование причин и механизмов формирования редких наследственных заболеваний крови поможет улучшить диагностику данных болезней, что в дальнейшем позволит своевременно назначить верное лечение и избежать многих осложнений.

Список литературы

1. Рудая В.И., Мисько Л.В., Мисько Ю.Л., Юрчишена Э.В., Юрчишен О.М. Болезнь Виллебранда // *Здоровье ребенка*. 2010. № 5. С. 68–71.
2. Редкие гематологические болезни и синдромы / Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина, 2011. 383 с.
3. Колосков А.В. Болезнь Виллебранда // *Пульс*. 2017. № 19 (11). С. 43–48.
4. Прилуцкий А.С. Клинико-патфизиологическая характеристика генетически обусловленных нейтропений // *Клиническая патофизиология*. 2020. № 3. С. 21–28.
5. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Мясников А.А., Суспицын Е.Н., Харисова Э.Р. Протеинурия и В12-дефицитная анемия в структуре синдрома Имерслунд – Гресбека: клиническое наблюдение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. № 62 (3). С. 79–84.
6. Tanner S.M., Sturm A.C., Baack E.C., Liyanarachchi, S., de la Chapelle A. Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012. Vol. 7 (56).
7. Сатаева М.С., Астапкевич Л.А., Рахимбекова Г.А., Ахматуллина С.К., Клодзинский А.А., Нефедова Е.Д., Маслова Н.В. Синдром Имерслунд – Гресбека – второе из древнейших аутосомно-рецессивных заболеваний человека // *Клиническая медицина Казахстана*. 2013. № 1 (27). С. 79–81.
8. Юсифова А.А., Алекберова С.А., Асадова Б.Г. Статистические показатели пациентов с большой и промежуточной β -талассемией в разных регионах Азербайджана // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. № 11. С. 242–247.
9. Волкова С.А. Анемия и другие болезни крови. Профилактика и методы лечения. М.: Центрполиграф, 2013. 264 с.
10. Акперова Г. История изучения и решения проблемы β -талассемии в Азербайджане // *Клиническая медицина Казахстана*. 2013. № 4 (30). С. 21–28.
11. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свириш П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии // *Национальное гематологическое сообщество*. 2018. 34 с.
12. Мицура Е.Ф. Наследственный сфероцитоз у детей: современные представления // *Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека*. 2011. С. 39–43.
13. Соколова Т.А. Генетические аспекты наследственных гемолитических анемий (мембранопатий) // *Успехи современного естествознания*. 2012. № 10. С. 26–33.