

УДК 616.155.194.17

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ (МЕМБРАНОПАТИЙ)****Соколова Т.А.***ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого», Красноярск, e-mail: tatiana\_sokolova@mail.ru*

Проведен анализ опубликованных данных по вопросу генетических факторов развития гемолитических анемий (мембранопатий, энзимопатий). Список возможных мутаций при определенной форме анемии обобщен в виде таблиц. Дано понятие о сущности, строении и функции основной клетки красной крови – эритроците. Приведена классификация различных групп анемий, причины их возникновения, возможные симптомы проявления заболевания, прогноз для жизни. Затронуты аспекты донорства при ферментодифицитных состояниях доноров и реципиентов.

**Ключевые слова:** гемолитическая анемия, мембранопатии, ферментопатии, эритроцит**GENETIC ASPECTS HEREDITARY HAEMOLYTIC ANEMIA (MEMBRANOPATHY)****Sokolova T.A.***Krasnoyarsk state medical university of the professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: tatiana\_sokolova@mail.ru*

The analysis of the published data on a question of genetic factors of development of haemolytic anemias (Membranopathia, enzymopathia) is carried out. The list of possible mutations at a certain form of anemia is generalized in the form of tables. The concept about essence, a structure and function of the main cell of red blood – an erythrocyte is given. Classification of various groups of anemias, the reasons of their emergence, possible symptoms of manifestation of a disease, a forecast for life is given. Aspects of donorship are mentioned at fermentodeficiency conditions of donors and recipients.

**Keywords:** haemolytic anemia, membranopathia, enzymopathy, erythrocyte

Эритроциты – высокоспециализированные клетки, которые переносят кислород от лёгких к тканям и диоксид углерода, образующийся при метаболизме, из тканей к альвеолам лёгких. Транспорт  $O_2$  и  $CO_2$  в этих клетках осуществляет гемоглобин, составляющий 95% их сухого остатка. Организм взрослого человека содержит около  $25 \cdot 10^{12}$  эритроцитов, при этом каждые сутки обновляется примерно 1% этого количества клеток, т.е. в течение одной секунды в кровоток поступает около 2 млн эритроцитов. Эритроциты образуются из полипотентных стволовых клеток костного мозга. Размножение и превращение начальной клетки эритроидного ряда в унипотентную стимулирует ростовой фактор интерлейкин-3, который синтезируется Т-лимфоцитами и клетками костного мозга. Это низкомолекулярный белок группы цитокинов – регуляторов роста и дифференцировки клеток. Дальнейшую пролиферацию и дифференцировку унипотентной клетки эритроидного ряда регулирует синтезирующийся в почках гормон эритропоэтин. В процессе дифференцировки на стадии эритробласта происходят интенсивный синтез гемоглобина, конденсация хроматина, уменьшение размера ядра и его удаление. Образующийся ретикулоцит ещё содержит глобиновую мРНК и активно синтезирует гемоглобин.

Циркулирующие в крови ретикулоциты лишаются клеточных элементов и в течение двух суток превращаются в эритроциты. Тем не менее, эритроцит представляет собой метаболически активную клетку, состоящую из мембраны и цитоплазмы. Цитоплазма содержит гемоглобин и большинство гликолитических ферментов. Большая часть глюкозы (89–97%) утилизируется по пути гликолиза, в процессе которого происходит образование АТФ, НАД $\cdot$ Н, 2,3 – ДФГ. Небольшое количество глюкозы (3–11%) расщепляется по пентозофосфатному пути, обеспечивающему образование необходимой концентрации НАДФ $\cdot$ Н.

Стволовая клетка превращается в эритроцит за две недели. Эритроциты циркулируют в крови около 120 дней и потом разрушаются макрофагами в печени, селезёнке и костном мозге. За время жизни эритроцит подвергается многочисленным физическим и химическим воздействиям – гидростатическое и осмотическое давление при прохождении через капилляры, разрушительное действие некоторых метаболитов и окислительных агентов, аналогичных перекиси водорода и влияние токсических продуктов, возникающих при заболевании. Результатом всех этих воздействий является медленная инактивация ферментов, нарушение обмена веществ внутри клетки, меж-

ду эритроцитом и его окружением. Изменение метаболизма эритроцита сказывается на изменении структурных и функциональных свойств мембраны, что, в конечном счете, приводит к секвестрации клетки.

В мембране эритроцитов обнаруживаются около 15 основных мембранных белков с молекулярной массой от 15 до 250 кД. Спектрин, гликофорин и белок полосы 3 составляют около 60% массы мембранных белков. В плазматической мембране эритроцитов присутствует только интегральный гликопротеин гликофорин. На наружной поверхности мембраны присоединено около 20 олигосахаридных цепей за счет N-концевой части белка. Олигосахариды являются гликофорина – антигенными детерминантами системы групп крови АВО.

#### **Классификация наследственных анемий**

##### **1. Мембранопатии**

а) Белковозависимые мембранопатии:

- микросфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара)
- эллиптоцитоз
- стоматоцитоз

б) *Липидозависимые мембранопатии* (Акантоцитоз)

##### **2. Энзимопатии**

а) Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)

б) Дефицит пируваткиназы, гексокиназы, гексозофосфат-изомеразы, фосфофруктокиназы, триозофосфатизомеразы, фосфоглицераткиназы

в) системы глутатиона

г) *Гемоглинопатии*

а) Качественные гемоглинопатии, характеризующиеся нарушением первичной структуры цепей глобина

1) Серповидно-клеточная анемия (гемоглиноз S).

2) Гемоглиноз С

б) Количественные, характеризующиеся нарушением синтеза одной из цепей глобина (талассемии).

а) Альфа-талассемия

б) Бета-талассемия

**Сегодня наше внимание заслуживают так называемые мембранопатии.**

#### **Мембранопатии**

К мембранопатиям относят гемолитические анемии, причиной которых является генетический дефект белковой или липидной составляющей цитоплазм мембраны эритроцитов.

К белковозависимой мембранопатии относится наследственная микросфероци-

тарная анемия Минковского – Шоффара. Заболевание описано Минковским в 1900 г., Choulard в 1907 г. В основе заболевания лежит дефект генов, кодирующих мембранные белки клеточной основы эритроцитов. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота заболевания составляет 2:10000 новорожденных.

Эритроциты при болезни Минковского–Шоффара содержат аномальные формы спектрин и анкирина, белков, принимающих участие в поддержании нормальной двояковогнутой формы эритроцитов. **Спектрин** – периферический мембранный белок, связанный с цитоплазматической поверхностью липидного бислоя мембраны. Он представляет собой длинную, тонкую, гибкую фибриллу и является основным белком мембраны эритроцитов, состоящим из 2137 аминокислот. Спектрин состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -полипептидных цепей, имеющих доменное строение;  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи димера расположены антипараллельно, перекручены друг с другом и нековалентно взаимодействуют во многих точках. Спектрин может прикрепляться к мембране и с помощью белка анкирина. Этот крупный белок соединяется с  $\beta$ -цепью спектрин и цитоплазматическим доменом интегрального белка мембраны – белка полосы 3. **Анкирин** фиксирует спектрин на мембране и уменьшает скорость диффузии белка полосы 3 в липидном слое, состоит из 1880 аминокислот. Таким образом, на цитоплазматической поверхности эритроцитов образуется гибкая ячеистая структура, которая обеспечивает сохранение их формы при прохождении через узкие капилляры.

Ген  $\alpha$ -цепи спектрин локализован на хромосоме 1 (Локус 1q21),  $\beta$ -цепи – на хромосоме 14 (Локус 14q22-q23), а ген анкирина – в области хромосомы 8 (Локус 8p 11.2). Мутации в гене  $\alpha$ -цепи спектрин и промоторном районе гена анкирина приводят к возникновению редких аутосомно-рецессивных вариантов сфероцитоза, а мутации в гене  $\beta$ -цепи спектрин вызывают распространенный аутосомно-доминантный вариант сфероцитоза первого типа. В результате эритроциты лишаются возможности удерживать свою обычную форму, превращаются в микросфероциты, теряют пластичность, способность к деформации, что нарушает их прохождение через узкие капилляры и через синусы селезенки. Дефектная мембрана эритроцитов становится высокопроницаемой для ионов натрия и воды, удаление избытка которых требует больших энергетических

затрат. Это приводит к сокращению срока клеток жизни до 12–14 дней.

Hanspal с соавт. [5] сделал вывод, что основным дефектом, лежащим в основе комбинированных спектрин-анкирин дефи-

цитов тяжелых наследственных сфероцитозов, является дефицит мРНК анкирина, что ведет к сокращению синтеза анкирина, и в свою очередь сокращает количество спектрина на мембране.

Таблица 1

Дефекты белка и формирование типа гемолитической мембранопатии

	Белок	Локализация на хромосоме	Фенотип синдрома
1	α-Спектрин	1p22-25	Эллиптоцитоз 1
2	β-Спектрин	14p23-24	Сфероцитоз 2 Эллиптоцитоз 3 Фатальная анемия
	Анкирин	8p11-21	Сфероцитоз 1
3	Анионовый канал	17p21-25	Акантоцитоз Эллиптоцитоз 4 Стоматоцитоз 4 Почечный канальцевый ацидоз Устойчивость к малярии
4.1	Протеин 4.1	1p22-25	Эллиптоцитоз 2
4.2	Протеин 4.2		
5	Актин	7pter-q22	
6	Глицерол-альдегид-3- Р дегидрогеназа	12p13	
7	Тропомиозин (не мышечный)	1q31-41	Стоматоцитоз
8	Спектрин альфа 1	1q23.1	Эллиптоцитоз 2 Сфероцитоз 3 Пиропойкилоцитоз

**Клиника.** Основными симптомами заболевания являются анемия, желтуха, повышение в крови непрямого билирубина, спленомегалия. Наличие неполноценных шаровидных эритроцитов приводит к снижению их осмотической стойкости в растворах NaCl (min 0,52–0,70, max 0,32–0,36). Первые симптомы заболевания выявляются в детском возрасте, нередко на первом году жизни в виде гемолитических кризов, с появлением желтухи за счет повышения в крови непрямого билирубина, анемии, увеличения селезенки и печени. В этот период количество уробилина в моче и стеркобилина в кале повышается. Эти формы деградации эритроцитов избирательно улавливаются селезенкой и подвергаются в ней более быстрому разрушению. В период гемолитического криза отмечается повышенное содержание ретикулоцитов, достигающее иногда до 50%. Образование сфероцитов связано с наследственно обусловленным повышением эритроцитоза – недостаточным развитием ферментных систем эритроцита, в частности фосфофруктокиназы, энлазы и транскетолазы, что вызывает блок распада глюкозы в гликолитической цепи Кребса. Длительность жизни сфероцитов укорочена не только в организме больного, но и после

переливания их здоровым лицам с неудаленной селезенкой. Течение болезни волнообразное. Гемолитические кризы чаще всего возникают под влиянием различных провоцирующих факторов (физическое перенапряжение, инфекция, охлаждение и др.), могут сопровождаться повышением температуры. Описаны случаи формирования апластических кризов, сопровождающихся серьезной панцитопенией, на фоне вирусных инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр, парвовирусом В19. Сочетание врожденного сфероцитоза и вирусной нагрузки может привести к аплазии мозга Cefalo MG, с соавт. [3].

**Лечение.** Выраженный эффект оказывает спленэктомия. В момент криза, сопровождающегося значительным снижением гемоглобина, рекомендуется переливание крови.

Наследственный овалоцитоз и овалоклеточная анемия (группы эритроцитов по степени эксцентричности)

Дефекты белков мембраны эритроцитов могут приводить и к другим формам гемолитической анемии – наследственному эллиптоцитозу (овалоцитозу), стоматоцитозу, пиропойкилоцитозу. Это редко встречающиеся варианты мембранопатий.

Таблица 2

Группы эритроцитов по степени эксцентричности (Кассирский И.А., Алексеев Г.А.)

Группа	Форма	Коэффициент эксцентричности (Е) (мкм)
I	Круглая	Е = 0,47
II	Кругловатая, овальная	Е = 0,47–0,62
III	Эллиптическая	Е = 0,62–0,74
IV	Узкоэллиптическая	Е > 0,74

**Овалоцитоз** – редкая аномалия. Частота ее, по статистическим данным составляет от 1:2500 до 1:3500. Овалоцитоз может наблюдаться и как симптоматическая форма при ряде патологических состояний, главным образом при различных гемолитических анемиях (талассемии, серповидноклеточной, микросфероцитарной), а также при пернициозной анемии. В последнем случае овалоцитоз носит временный, обусловленный характер, исчезая в связи с успешным лечением и наступлением ремиссии.

Как аномалия овалоцитоз в большинстве случаев представляет собой бессимптомное носительство, не дающее каких-либо клинических проявлений. В части случаев – в 12% (по статистическим данным) овалоцитоз сопровождается развитием овалоклеточной анемии.

Torlontano с соавт. [11] предположил, что наследственные овалоцитоз можно разделить на четыре категории: 1 – без клинического гемолиза; 2 – с гемолизом, редко с анемией; 3 – наследственная гемолитическая эллипсовидная анемия; 4 – дефектный эритропоэз и неполная ремиссия на фоне спленэктомии. Присутствие овалоцитов II группы может обнаруживаться в незначительном количестве – не более 5–10% и у здоровых лиц. При наследственном овалоцитозе преобладают овалоциты III и IV групп.

Признак овалоцитоза наследуется по доминантному типу независимо от группы крови и ее резус-принадлежности. Продолжительность жизни овалоцитов в организме здорового носителя и при переливании донорам не отличается от нормальной. Костномозговые эритробласты имеют круглую форму, нормобласты в конечной фазе насыщения гемоглобином изменяют форму на овальную.

В обсуждении Молекулярных основ нарушения наследственности клеточных мембран эритроцитов выявлено – овалоцитоз-1 связан с мутациями в гене, кодирующем мембранный белок эритроцитов EPB41; овалоцитоз-2 обусловлен мутацией в гене SPTA1; овалоцитоз-3 обусловлен мутацией в гене SPTB; а овалоцитоз-4 – мутацией в гене SLC4A1.

**Овалоцитоз-1.** Ген EPB41 (*Цитогенетическое местоположение: 1p35.3; Геномные координаты (GRCh37): 1:29,213,602 – 29446557 (от NCBI)*). Исходя из геномного анализа последовательности, Baklouti с соавт. [2] установил, что 22 экзона охватывают примерно 200 кб содержимого всех эритроидных и неэритроидных кодирующих последовательностей человеческого белка гена 4,1. Функция гена: создание белка в построении клеточной мембраны красных кровяных клеток. Генная структура. Schofield A.E., с соавт. [10] показали, что ген EPB3 весит на 18 кб и состоит из 20 экзонов. кДНК включает 4906 нуклеотидов.

**Овалоцитоз 2.** Альтернативное название Резус несвязанный тип. Ген SPTA1 (EL2) (*Цитогенетическое местоположение: 1q23.1; Геномные координаты (GRCh37): 1:158,580,495 – 158 656 505 (от NCBI)*). Kotula с соавт. [6] отметил, что ген охватывает 80 Кб и включает 52 экзонов в диапазоне размеров от 18 до 684 кодирующих последовательностей.

Функции гена. Kotula отметил, что пептид частично кодирует спектрин, позволяет разделить альфа-и бета-цепи в 5 и 4 области. Альфа-и бета-цепи, которые спутываются друг с другом, участвовать в димер – самоассоциации. Овалоцитоз может возникнуть в результате изменения либо в альфа-или бета-цепи, изменения в любой из них может привести к ослаблению димер-самоассоциации спектрина.

**Овалоцитоз 3.** Сфероцитоз 2. Ген SPTB (EL3) (*Цитогенетическое местоположение: 14q23.3; Геномная координаты (GRCh37): 14:65,213,000–65289865 (от NCBI)*). Winkelmann J.C., с соавт. [14] перекрывает клоны кДНК для всей последовательности, кодирующей бета-спектрин. Последовательность кодирует 2137-аминокислот, белок 246 кДа, состоящий из 3 областей.

Функция гена. Langdon R.G., Holman V.P. [7] сделал вывод, что группа 3 представляет собой основной транспортер глюкозы эритроцитов человека. Полоска 3, вероятно, является многофункциональным транспортным белком, ответственных за

транспорт глюкозы, анионов и воды. Стареющие клетки накапливают антиген – белок, который помечает их для удаления со стороны иммунной системы. Антиген старения генерируется деградацию белков группы 3. Кроме того, он также участвует в удалении эритроцитов при гемолитической анемии и устранения малярия-инфицированных эритроцитов. Белок Полоска 3 кроме эритроцитов находится в различных клетках и тканях, в том числе в гепатоцитах, в клетках плоского эпителия, в альвеолярных клетках легких, в лимфоцитах, в почках, в нейронах и фибробластах. Он также присутствует в ядерной, комплекса Гольджи и в митохондриальных мембранах.

**Овалоцитоз 4. Стоматоцитоз.** Ген SLC4A1 (EL4) (*Цитогенетические местоположение: 17q21.31; Геномная координаты (GRCh37): 17:42,325,757–42345501 (от NCBI)*). Кодирован белок, являющийся основным компонентом мембраны эритроцитов полоски 3. Полоска 3 является основным гликопротеином мембраны эритроцита. Он выступает посредником обмена хлорида и бикарбоната через фосфолипидный бислой и играет центральную роль в обмене углекислого газа. Это белок 93000-Da, состоит из 2 отдельных областей, которые функционируют независимо друг от друга.

Наследственные пиропойкилоцитоз (pyropoikilocytosis) первоначально был описан Zarkowsky соавт. [15] в качестве отдельной гемолитической анемии; характеризуется микросфероцитозом, пойкилоцитозом, и необычной тепловой чувствительностью эритроцитов. Наследственный пиропойкилоцитоз – гемолитическая анемия, при которой эритроциты показывают увеличенную чувствительность к вызванной высокой температурой фрагментации. При пиропойкилоцитозе признаки денатурация белка началась при более низкой температуре, и середина структурного перехода была перемещена от 49 градусов (для нормальных эритроцитов) к 44 градусам по Цельсию. Этот тепловой переход затронул спектрин. Сделано заключение, что изменения в молекуле спектрина изменяют физические и морфологические свойства мембраны эритроцита при пиропойкилоцитозе. Так наследственный пиропойкилоцитоз может быть вызван мутацией в гена альфа-спектрина и бета-спектрина.

Молекулярная генетика. Gallagher и соавт. [4] показали, что у одного из первых пробандов при пиропойкилоцитозе, о которых сообщил Zarkowsky была замена

пролина на лейцин в позиции 207 альфа-спектрина цепи. Sahr K.E. с соавт. [9] при пиропойкилоцитозе определили гомозиготности по мутации в гене SPTB.

**Овалоклеточная анемия** – своеобразная гемолитическая анемия, характерным симптомом которой является выраженный овалоцитоз (эллипсоцитоз) эритроцитов. **Овалоцитарная анемия** – врожденное состояние, встречающееся в семьях носителей овалоцитоза.

Известны случаи сочетания овалоцитоза с нарушением порфиринового обмена. Семейно-наследственный характер овалоцитоза, прослеженный в ряде случаев, широкий диапазон клинических проявлений – от бессимптомной аномалии до тяжелой гемолитической анемии – позволяют рассматривать эту болезнь как генотипическую аномалию, проявляющуюся с различной экспрессивностью, в зависимости от гетеро- или гомозиготного состояния. Полагают, что у лиц, гетерозиготных по признаку овалоцитоза, имеет место лишь бессимптомное носительство. Гемолитическая анемия развивается только в случаях гомозиготного носительства, вероятность которого чрезвычайно редка (1:1000000). Существует и другое предположение, что наличие овалоцитоза, даже в резко выраженной (гомозиготной?) форме, еще не детерминирует анемии. Последняя возникает лишь в том случае, когда одновременно с овалоцитозом имеется другой, генетический дефект, не отражающийся на внешней форме эритроцитов, но обуславливающий развитие гемолиза. В пользу последнего взгляда свидетельствуют случаи сочетанной патологии, в частности наблюдавшийся в нашей клинике больной с врожденным овалоцитозом в сочетании с сидероахрестической анемией, нарушением порфиринового обмена и гемосидерозом печени.

В отдельных случаях, протекающих с увеличением селезенки (вес до 450 г), не исключается роль вторичной гиперсплении в ответ на длительный (многолетний) компенсированный гемолиз.

Другой вид мембранопатии обусловлен появлением аномальных липидов в составе мембраны эритроцитов. Это приводит к своеобразным морфологическим изменениям в эритроцитах. В таких эритроцитах появляются выпячивания мембраны различного размера, расположенные на разных расстояниях друг от друга по поверхности клетки, и они становятся похожими на листья травянистого растения аканта, поэто-

му их называют акантоцитами. Они имеют и другое название – шпоровидные клетки. Низкая деформируемость, пониженная резистентность таких эритроцитов к различным воздействиям (изменению осмотического давления, температурным колебаниям, механическим факторам) являются причиной их повышенного распада и развития анемии. Подобные изменения эритроцитов встречаются, в частности, у пациентов с наследственной абетаполипротеинемией. Необходимо заметить, что эритроциты такой формы не являются строго специфичными для наследственного акантоцитоза, Они могут встречаться также при циррозе печени, в связи с нарушением липопротеинового обмена, при авитаминозе E, у лиц с удаленной селезенкой.

#### **Клиника наследственных гемолитических анемий**

Ведущими симптомами являются желтуха, увеличение селезенки, сфероцитоз и уменьшение диаметра эритроцитов, а также высокий ретикулоцитоз. Клиническая картина зависит от выраженности гемолиза. Как правило, заболевание обнаруживается в детском или юношеском возрасте. Дети растут слабыми, кожные покровы у них лимонно-желтого цвета. Чаще желтуха является наиболее ранним симптомом без каких-либо субъективных жалоб больных. «Они более желтушны, чем больны» (Шоффар). Уровень непрямого билирубина в плазме достигает высоких цифр (до 34–100 мкмоль/л – по Ван де Бергу). Моча темного цвета за счет повышения уробилина. Пальпируется селезенка – плотная, безболезненная. Спленомегалия возникает в результате «рабочей» гипертрофии, по мере развития которой увеличивается ее гемолитическая способность, ее называют «могилой эритроцитов». Печень нередко тоже увеличена, болезненна при пальпации зона желчного пузыря, желчь плейохромная, густая.

Для микросфероцитарной анемии характерны следующие изменения в периферической крови. Содержание гемоглобина и количество эритроцитов снижены, цветовой показатель в пределах нормы. В мазке отмечается микросфероцитоз – большое количество (до 40% всех эритроцитов) мелких круглых эритроцитов без центрального просветления, свойственного нормальным эритроцитам. В ответ на разрушение эритроцитов в костном мозге стимулируется эритропоэз с выходом в кровь большого

количества ретикулоцитов. Содержание ретикулоцитов зависит от выраженности и периода заболевания и колеблется от 8–10 до 50–60% при гемолитическом кризе. Количество лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, нормальное. В период кризов может наблюдаться лейкоцитоз.

Дифференциальная диагностика наследственных гемолитических анемий.

Диагноз наследственного микросфероцитоза в неосложненных случаях не представляет затруднений. И тем не менее, наибольшее число диагностических ошибок из всех гемолитических анемий приходится, пожалуй, именно на него. Причина ошибок в значительной степени обусловлена разнообразием осложнений болезни, которые в ряде случаев доминируют в симптоматике, затрудняя тем самым диагностику основного процесса. Опираясь на такие общие признаки данного заболевания, как ретикулоцитоз, непрямая гипербилирубинемия и преобладание среди эритроцитов микросфероцитов, можно исключить острый и хронический гепатит, пернициозную анемию и т.д.

Дифференциация наследственного микросфероцитоза и приобретенных, в частности аутоиммунных, гемолитических анемий также может представиться затруднительной. Последние иногда сопровождаются сфероцитозом эритроцитов и соответственно снижением их осмотической резистентности. Использование в таких случаях прямой реакции Кумбса (положительной в 96–100% при иммунной природе гемолиза и выявляющей фиксированные на эритроцитах антитела) позволяет обнаружить различие в этих состояниях. Положительный лечебный эффект от применения кортикостероидных гормонов с резким ослаблением иммунного гемолиза также может оказаться важным подспорьем для исключения наследственного микросфероцитоза, на который эти гормоны не оказывают влияния.

Наследственная семейная гипербилирубинемия Жильбера, в основе которой лежит генетически обусловленный дефицит в печеночных клетках глюкокуроновой трансферазы – фермента, способствующего переходу «непрямого» билирубина в «прямой», также может явиться источником затруднений в дифференциальном диагнозе наследственного микросфероцитоза.

Следует лишь помнить, что при функциональных гипербилирубинемиях не наблюдается ни сфероцитоза эритроцитов, ни

высокого ретикулоцитоза, ни увеличения содержания стеркобилина, ни других симптомов гемолиза. В настоящее время для идентификации наследственного микросфероцитоза используют метод кислотных эритрограмм, которые отличаются резким удлинением времени гемолиза и смещением максимума распада эритроцитов влево. Значительную помощь в диагностике болезни может оказать генетический анализ, способствующий выявлению родственников больного гемолитической анемией.

Течение заболевания обычно длительное, носит волнообразный характер, периоды ухудшения – гемолитические кризы сменяются периодами относительных ремиссий, когда распад эритроцитов не очень интенсивен. Полных ремиссий никогда не бывает. Одним из наиболее частых осложнений является возникновение билирубиновых камней в желчных протоках и желчном пузыре вследствие гипербилирубинемии и повышенного содержания пигментов в желчи. Иногда у этих больных развиваются трофические язвы голени. Довольно редким, но тяжелым осложнением врожденного микросфероцитоза являются регенераторные кризы. При них не отмечается усиления гемолиза, а происходит внезапная остановка миелопоэза: ретикулоциты не определяются, отмечается лейко- и тромбоцитопения, нарастает анемия, уровень гемоглобина резко падает. В отличие от гемолитического криза содержание билирубина в сыворотке уменьшается.

При отсутствии выраженной анемии больные сохраняют трудоспособность в течение многих лет. Иногда приступы почечной колики и незаживающие язвы голени осложняют течение заболевания. При медико-генетической консультации семьи, в которой один из супругов страдает этим недугом, необходима осторожность в прогнозе по отношению к потомству. Следует иметь в виду, что вероятность возникновения болезни у детей несколько ниже 50% и что данное заболевание излечивается спленэктомией. В подобных случаях неуместны ни чрезмерный оптимизм, ни излишнее сгущение красок, ибо судьба будущего ребенка и вопросы целостности семьи – моменты, требующие деловитого и вместе с тем деликатного подхода.

### Лечение

Наиболее эффективный метод лечения наследственного микросфероцитоза – спленэктомия, так как основным местом разру-

шения эритроцитов при этом заболевании является селезенка. После спленэктомии наступает полное и стойкое клиническое выздоровление – прекращается малокровие, исчезают или значительно снижаются билирубинемия, желтуха и другие внешние проявления болезней. Снижается степень сфероцитоза, исчезают наиболее мелкие сфероциты. Продолжительность жизни эритроцитов становится больше.

Показанием к спленэктомии являются при микросфероцитозе частые гемолитические кризы, постоянная или возникающая кризами анемия, высокая гипербилирубинемия (даже при отсутствии анемии), развитие желчно-каменной болезни с явлениями печеночной колики, задержка умственного и физического развития детей. Физиологически наиболее целесообразно производить спленэктомию в возрасте после 10–11 лет. При наличии камней в желчном пузыре вопрос может быть решен в пользу сочетанного оперативного лечения – холецистэктомии и спленэктомии. Проведение же одной холецистэктомии у подобных больных микросфероцитозом без спленэктомии лишено всякого смысла и тактически неоправданно. У многих же больных даже при сильных болях в правом подреберье камней в желчном пузыре не обнаруживают, у них после спленэктомии холецистэктомия оказывает ненужной.

В случаях беременности у женщин, страдающих наследственным микросфероцитозом, при компенсированном гемолизе и отсутствии выраженной анемии можно сохранить беременность, не прибегая при этом к кесареву сечению.

Переливание эритроцитной массы должно проводиться строго по жизненным показаниям – лишь во время тяжелых гемолитических и апластических кризов, а также при резкой степени анемии. Консервативная терапия наследственного сфероцитоза неэффективна. Лишь при иммунном компоненте гемолиза полезно применение небольших доз кортикостероидных гормонов. Прогноз относительно благоприятен. Многие больные доживают до старости.

**Наследственный стоматоцитоз** – доминантно наследуемая аномалия формы эритроцитов, иногда осложняющаяся внутриклеточным гемолизом. Сама по себе аномалия протекает бессимптомно. Патогенез гемолитического синдрома аналогичен таковому при наследственном сфероцитозе. Выделяют 3 варианта стоматоцитоза.

**Стоматоцитоз I.** Ген EPB72, локализация 9q33.2. Мутация гена стоматина (внутрен-

ний белок мембраны эритроцита). Клинически выражается гемолитической анемией, стоматоцитозом. Лабораторно: укорочение времени циркуляции эритроцитов, их увеличенная осмотическая резистентность, увеличение содержания внутриклеточного содержания ионов натрия.

**Стоматоцитоз II.** Клинически: гемолитическая анемия, стоматоцитоз, холелитиаз, периодическая желтуха. Лабораторно: уменьшенная осмотическая резистентность эритроцитов, увеличение внутриклеточного натрия.

Miller D.R. [8] описал случай из истории большой семьи швейцарского-немецкого происхождения, в которой 3 сибса оказались гомозиготными и 50 других – гетерозиготными. Все страдали стоматоцитозом. У гомозигот наблюдалась гемолитическая анемия, снижение осмотической хрупкости, повышение концентрации натрия было отмечено увеличение темпов натриевого насоса. Гетерозиготы не имели анемии, но страдали желчно-каменной болезнью и периодической желтухой. Формирование камней отличает стоматоцитоз II от других форм стоматоцитоза с гемолитической анемией.

Стоматоцитоз холодочувствительный. Клинически: гемолитическая анемия, стоматоцитоз. Лабораторно: усиление аутогемолиза и увеличение осмотической резистентности эритроцитов при 5 г С, холодовой гемолиз, предотвращаемый уменьшением рН, или увеличением содержания АТФ.

Общая клиническая картина гемолитического синдрома (стоматоцитоза) характеризуется желтухой, ретикулоцитозом, увеличением селезенки. В биохимии эритроцитов отмечается высокие концентрации натрия и снижение уровня калия. Специфическая особенность эритроцитов при этом заболевании – две своеобразные соединяющиеся по краям клетки линии в области центрального просветления эритроцита. Они придают ему форму рта, отсюда и название аномалии.

Лечение. При выраженном гемолитическом синдроме – спленэктомия.

#### Список литературы

1. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология: учеб. для вузов. – М.: Медицина, 1970. – 125 с.

2. Baklouti F. Organization of the human protein 4.1 genomic locus: new insights into the tissue-specific alternative splicing of the pre-mRNA / F. Baklouti, S.C., Huang, T.J., Vulliamy, J. Delaunay, E.J. Benz // *Genomics*. – 1997. – №39. – P. 289–302.

3. Cefalo M.G. Human parvovirus B 19 and Epstein-Barr virus co-infection in a child with hereditary spherocytosis / M.G. Cefalo, A. Arlotta, P. Maurizi, I. Russo, I. Sani, A. Battista, S. Mastrangelo, A. Ruggiero, R. Riccardi // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2012. – Feb. №16(2). – P. 265–9.

4. Gallagher P.G. A common type of the spectrin alpha-I 46-50a-kD peptide abnormality in hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis is associated with a mutation distant from the proteolytic cleavage site: evidence for the functional importance of the triple helical model of spectrin / P.G. Gallagher, W.T. Tse, T. Coetzer, M.-C. Lecomte M. Garbarz, H.S. Zarkowsky, A. Baruchel, S.K. Ballas, D. Dhermy, J. Palek, B.G. Forget // *J. Clin. Invest*. – 1992. – №89. – P. 892–898.

5. Hanspal M. Molecular basis of spectrin and ankyrin deficiencies in severe hereditary spherocytosis: evidence implicating a primary defect of ankyrin / M. Hanspal, S.-H. Yoon, H. Yu, J. S. Hanspal, S. Lambert, J. Palek, J. T. Prchal // *Blood*. – 1991. – №77. – P. 165–173.

6. Kotula L. The exon-intron organization of the human erythrocyte alpha-spectrin gene / L. Kotula, L.D. Laury-Kleintop, L. Showe, K. Sahr, A.J. Linnenbach, B. Forget, P.J. Curtis // *Genomics*. – 1991. – №9. – P. 131–140.

7. Langdon R.G., Holman V.P. Immunological evidence that band 3 is the major glucose transporter of the human erythrocyte membrane // *Biochim. Biophys.* – 1988. – Acta 945. – P. 23–32.

8. Miller D.R. A new variant of hereditary hemolytic anemia with stomatocytosis and erythrocyte cation abnormality / D.R. Miller, F.R. Rickles, M.A. Lichtman, P.L. LaCelle, J. Bates, R.I. Weed // *Blood*. – 1971. – № 38. – P. 184–203.

9. Sahr K.E. Spectrin Cagliari: an ala-to-gly substitution in helix 1 of beta-spectrin repeat 17 that severely disrupts the structure and self-association of the erythrocyte spectrin heterodimer / K.E. Sahr, T.L. Coetzer, L.S. Moy, L.H. Derick, A.H. Chishti, P. Jarolim, F. Lorenzo, E.M. del Giudice, A. Iolascon, R. Gallanello, A. Cao, J. Delaunay, S.-C. Liu, J. Palek // *J. Biol. Chem.* – 1993. – №268. – P. 22656–22662.

10. Schofield, A. E. The structure of the human red blood cell anion exchanger (EPB3, AE1, Band 3) gene / A.E. Schofield, P.G. Martin, D. Spillett, M.J.A. Tanner // *Blood P.* – 1994. – №84. – 2000–2012.

11. Toren A. Congenital haemolytic anaemia associated with adenylate kinase deficiency / A. Toren, F. Brok-Simoni, I. Ben-Bassat, F. Holtzman, M. Mandel, Y. Neumann, B. Ramot, G. Rechavi, G. Kende // *Brit. J. Haemat.* – 1994. – №87. – P. 376–38.

12. Torlontano G., Fioritoni, G., Salvati, A.M. Hereditary haemolytic ovalocytosis with defective erythropoiesis // *Brit. J. Haemat.* – 1979. – №43. – P.435–441.

13. Vives Corrons, J.-L. Hereditary non-spherocytic haemolytic anaemia due to red blood cell glutathione synthetase deficiency in four unrelated patients from Spain: clinical and molecular studies / J.-L. Vives Corrons, R. Alvarez, A. Pujades, R. Zarza, E. Oliva, G. Lasheras, M. Callis, A. Ribes, T. Gelbart, E. Beutler // *Brit. J. Haemat.* – 2001. – №112. – P. 475–482.

14. Winkelmann J.C. Full-length sequence of the cDNA for human erythroid beta-spectrin / J.C. Winkelmann, J.-G. Chang, W.T. Tse, A.L. Scarpa, V.T. Marchesi, B.G. Forget, // *J. Biol. Chem.* – 1990. – №265. – P. 11827–11832.

15. Zarkowsky H.S. A congenital haemolytic anaemia with thermal sensitivity of the erythrocyte membrane / H.S. Zarkowsky, N. Mohandas, C.B. Speaker, S. Shohet // *Brit. J. Haemat.* – 1975. – №29. – P. 537–543.