

УДК 616.155.194.17

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ (ЭНЗИМОПАТИЙ)**Соколова Т.А.***ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессор 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 (ENZIMOPATY)****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 (Membranopatiya, enzimopatiya) 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, membranopatiya, enzimopaty, 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•Н, 2,3 – ДФГ. Небольшое количество глюкозы (3–11%) расщепляется по пентозофосфатному пути, обеспечивающему образование необходимой концентрации НАДФ•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, между 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 у нас речь пойдет о так называемых энзимопатиях.

Ферментопатии

В настоящее время известно более 20 наследственных энзимопатий эритроцитов, которые приводят к снижению продолжительности их жизни и повышенному гемолизу. К ним относится нарушение активности ферментов гликолиза, пентозофосфатного цикла, системы глутатиона, метаболизма адениннуклеотидов и др. Из всех ферментопатий наиболее часто встре-

чаются гемолитические анемии, связанные с дефицитом ферментов пируваткиназы и особенно – Г-6-ФДГ. Считается, что приблизительно 1/20 человечества имеет дефект фермента Г-6-ФДГ. Дефицит Г-6-ФДГ отмечается в районах распространения малярии.

Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФДГ

Известно большое количество мутантных форм Г-6-ФДГ (от 90 до 250 по данным разных авторов), из которых две являются основными: более легкая африканская форма дефицита Г-6-ФДГ – тип А и более тяжелая средиземноморская – тип В. Последняя характеризуется не только снижением активности Г-6-ФДГ, как это имеет место при африканской форме, но и уменьшением количества ее в эритроцитах.

Наследование дефицита Г-6-ФДГ сцеплено с X-хромосомой (ген G6PD локализован Xq28, 21 kb по NCBI) по рецессивному типу и определяется аллелями локусов, расположенных на X-хромосоме. (Alfinito) [2] Известны сочетания Г-6-ФД с дальтонизмом и гемофилией. Присутствие у мужчин, обладающих, как известно, единственной X-хромосомой, мутантного аллеля, вырабатывающего аномальный фермент, способствует тому, что клинические проявления недостаточности Г-6-ФД наблюдаются преимущественно у лиц мужского пола – гемизигот. У женщин клинические проявления наблюдаются главным образом в случаях гомозиготного состояния, т.е. при наличии двух дефицитных X-хромосом. У женщин гетерозигот уровень активности Г-6-ФД может колебаться от полного отсутствия активности до ее нормальной величины. Объяснить это, по-видимому, можно инактивацией генов X-хромосом. В оплодотворенном зародыше женского пола X-хромосомы являются генетически активными. На последующих ранних стадиях эмбрионального развития одна из X-хромосом становится гетерохромной и генетически неактивной. Результатом этого процесса инактивации является мозаичность эмбриональных клеток и активности X-хромосом у лиц женского пола: в одних клетках функционируют гены Г-6-ФД, полученной по материнской линии, а в других – от отца. У гетеризигот по недостаточности Г-6-ФД конечное соотношение клеток-предшественников будущих гемопоэтических клеток с нормальной и аномальной активной X-хромосомой лежит в основе разли-

чий гетерозигот в степени соотношения нормальных и дефектных эритроцитов. На это может также оказывать влияние направленность соматического процесса селекции эритроцитов скорость деления определенного клона стволовых клеток костного мозга и другие факторы, сопровождающие постэмбриональное развитие гетерозигот по недостаточности Г-6-ФД.

Срок жизни Г-6-ФД-дефицитных эритроцитов не превышает 30 дней, они очень быстро разрушаются, особенно при поступлении в организм определенных лекарственных препаратов. Причиной острой формы является энзимопатия макроорганизма. Недостаточность активности ключевых ферментов цикла гликолиза, приводит к снижению его скорости, уменьшению выработки АТФ. Такие эритроциты имеют укороченный жизненный цикл. Это обычно характеризуется хроническим гемолизом средней и тяжелой формы. Наоборот, недостаточность активности ферментов пентозофосфатного пути наиболее часто характеризуется анемией, спровоцированной лекарством.

При недостаточной активности Г-6-ФДГ нарушается пентозофосфатный цикл в эритроцитах, в связи с чем заторможен синтез никотинамиддинуклеотида фосфата, не происходит образования восстановленного глутатиона. Восстановленный глутатион – необходимый компонент антиоксидантной системы эритроцитов. Он осуществляет защиту гемоглобина и мембраны эритроцитов, прежде всего их липидов, от различного рода окислителей, образующихся при инфекциях, приеме определенных лекарственных препаратов, при употреблении в пищу бобов *vicia vafa*. Такие эритроциты с пониженным содержанием глутатиона легко подвергаются действию окисляющих веществ. В результате действия перекисных окислителей в них происходят преципитация гемоглобина и отложение его в эритроцитах в виде телец Гейнца (округлых преципитатов числом более 4). При этом повышается проницаемость мембраны эритроцитов для натрия и воды, что способствует повреждению клетки.

Причиной возникновения чаще всего острой формы гемолитической Г-6-ФДГ-дефицитной анемии является введение лекарственного вещества. В настоящее время известно более 40 видов медикаментов, антибиотиков, растительных продуктов, вирусов, вакцин, потенциально способных вызвать внутрисосудистый гемолиз у лиц с врожденной недостаточностью Г-6-ФД.

В список химических соединений и лекарственных веществ, растительных продуктов, потенциально опасных для лиц с недостаточностью Г-6-ФД попадают противомаларийные препараты, сульфаниламиды, нитрофураны, туберкулостатические препараты, антибиотики стрептомицинового и левомицетинового ряда, анальгетики и антипиретики, а также витамин С, К, метиленовый синий, конские бобы, горошек полевой, папоротник мужской.

Предполагавшаяся потенциально опасной гемолитическая роль аскорбиновой кислоты, ряда растительных продуктов (артишоки, спаржа, люпин, альпийская фиалка), а также некоторых бактериальных инфекций (сальмонеллез, туберкулез, тиф) остается недоказанной.

Также существует множество эндогенных факторов: диабетический ацидоз, ацидоз при печеночной недостаточности, гестоз беременных. При инфекционных заболеваниях кризы могут наступить и без приема лекарств.

Выделяют 5 клинических форм проявления недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах:

1) острый внутрисосудистый гемолиз, возникающий чаще всего в результате приема некоторых лекарственных веществ, реже в связи с вакцинацией, вирусной инфекцией, диабетическим ацидозом. Чаще встречается у представителей европеоидной и монголоидной расы;

2) фавизм, связанный с употреблением в пищу, или вдыханием цветочной пыльцы некоторых бобовых, имеет эндемическое распространение;

3) гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с групповой или резус-несовместимостью или с гемоглобинопатией, осложняющаяся иногда «ядерной желтухой».

4) наследственная хроническая (несфероцитарная) гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах;

5) бессимптомная форма.

Клиника Г-6-ФД – анемий

При хронической форме больные Г-6-ФД-дефицитным гемолисфероцитозом жалуются на постоянную иктеричность склер, периодическое усиление желтушности кожных покровов при переутомлении, при инфекционных заболеваниях. Селезенка увеличена, выявляется анемия.

Острая форма этой гемолитической анемии возникает как правило на фоне приема

различных лекарств. Нередко гемолитические кризы от лекарств развиваются у нескольких членов одной семьи. Проявления медикаментозно спровоцированного гемолиза возникают обычно на 3–5 день после приема терапевтической дозы того или иного препарата, достигая своего максимума в течение 1 недели. В тяжелых случаях развивается классическая картина гемоглинурийной лихорадки. Она складывается из общих симптомов лихорадки и признаков остро протекающего внутрисосудистого гемолиза с гемоглинурией и желтухой. Внешний вид больных характеризуется желтушной окраской кожных покровов и слизистых оболочек. Нередко наблюдаются неукротимая рвота желчью, жидкие билиозные испражнения, кома. Характерный симптом – выделение мочи своеобразного цвета (цвет черного пива или насыщенного раствора перманганата калия). Развивается анурия при «гемолитической почке», микрообструкция нефрона гемоглинурийным детритом, вследствие нарушения клубочковой фильтрации и замедления пассажа мочи по почечным канальцам. Наблюдается гипергемоглинурия, достигающая 2–3 г/л. Гипербилирубинемия относительно невелика. Значительно увеличено содержание желчных пигментов в дуоденальном соке и в испражнениях (плейохромия). В крови отмечается наличие тяжелой гемолитической анемии; гемоглибин снижается до 40–20 г/л, число эритроцитов – до $1 \cdot 10^{12}$ /л. Печень, как правило, увеличена и болезненна. Селезенка обычно не увеличена.

Существует феномен, так называемого самоограничения гемолиза, когда в самый разгар клинических проявлений внутрисосудистого гемолиза, последний внезапно прекращается и начинается регенерация красной крови. Данный феномен расценивается в рамках сосуществования разных популяций эритроцитов. Часть эритроцитов лизируется под влиянием гемолитического агента, другая часть, здоровая популяция – сохраняется. При повторном введении лекарственного вещества гемолиз может повториться. Это сопряжено с истощением клона молодых эритроцитов. В связи с этим прием того или иного медикамента, выступающего как причина гемолитической реакции, должен быть запрещен к применению навсегда.

В период развития гемолитического криза, не следует полагаться на самоограничение гемолиза. Прогрессирование и утя-

желение заболевания, ухудшение состояния до апластического состояния, может привести в манифестации миелодиспластического синдрома, миелофиброза и острого миелолейкоза, а также другие формы солидных опухолей (Alter BP) [3].

Диагностика анемий

Основой для диагностики Г-6-ФД-недостаточности является определение активности фермента у пробандов и их родственников. Обычно применяют 2 наиболее простых качественных метода: Бернштейна и Бойтлера. Количественный метод позволяет установить снижение активности фермента Г-6-ФД не только у гомозигот, но и у женщин гетерозигот. Дифференциальная диагностика недостаточности Г-6-ФД зависит от клинических проявлений болезни. При остром гемолитическом кризе дифференциальный диагноз проводится с иммунными гемолитическими анемиями; при хронических формах болезни – с гемоглинопатиями, мембранными дефектами эритроцитов и другими эритроцитарными ферментопатиями.

Прогноз

Лица с ферментом Г-6-ФД практически здоровы и при соблюдении профилактических мер могут быть здоровыми в течение всей жизни. Хронические формы болезни обычно нетяжелые, и работоспособность больных, как правило, не страдает. Прогноз при острых гемолитических кризах зависит от быстроты отмены лекарственного препарата, вызвавшего криз, возраста больного и состояния его сердечно-сосудистой системы.

Лечение больных с гемолитическим кризом следует начинать с отмены препаратов, вызывающих гемолиз, и назначения антиоксидантной терапии для нейтрализации их окисляющего влияния. В зависимости от степени тяжести анемии производится гемотрансфузия.

При развитии острой почечной недостаточности в связи с выпадением детрита в почечных канальцах рекомендуется симптоматическая терапия, в тяжелых случаях – гемодиализ.

Профилактика сводится к тщательному собиранию семейного анамнеза в регионах, неблагополучных по носительству дефицита Г-6-ФД и других ферментных систем. Каждый носитель патологического гена должен быть предупрежден о вероятности развития у него гемолитических кризов при приеме определенных лекарств. В тех

же случаях, где у лиц с дефицитом Г-6-ФД создается обстановка, диктующая необходимость применения лекарств, потенциально способных спровоцировать гемолиз, используют ксилит-ионы водорода и витамин В₂, повышающие активность глутатион-редуктазы (ксилит в суточной дозе 30 г в комбинации с рибофлавином в дозе 0,03 г в течение 1–2 месяцев).

Необходимо проводить комплекс мероприятий по выведению больного из критического состояния. Основным методом лечения острой гемолитической анемии при выраженном падении содержания гемоглобина являются повторные переливания свежесцитратной одногруппной крови по 250–500 мл 1–2 раза в неделю внутривенные вливания больших количеств физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. Следует предусмотреть мероприятия противошокового характера. Прогноз неблагоприятен при развитии анурии и почечной недостаточности. При молниеносных формах заболевания смерть наступает от шока или острой аноксии. В случае благоприятного исхода криза наступает клиническое выздоровление с нормализацией картины крови. Однако могут периодически появляться симптомы минимального гемолиза и признаки легкой желтушности на фоне клинического благополучия. Острый внутрисосудистый гемолиз при состоянии ацидоза протекает аналогично медикаментозному гемолизу.

Острая гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах по данным статистики встречается главным образом среди греков, итальянцев, китайцев, евреев-сефардов, таджиков и узбеков. В связи с усиленной миграцией населения из стран ближнего и дальнего зарубежья случаи гемолитической болезни новорожденных, обусловленной недостаточностью Г-6-ФД, более часто становятся поводом для детального изучения неонатологами и акушерами-гинекологами. Провоцирующими гемолиз факторами являются: перевязка сосудов пуповины с применением антисептиков или красителей (бриллиантовый, синий), использование пеленок, обработанных антисептиками. Прием беременными, женщинами в период кормления грудью, или ребенком лекарств, витаминов, в частности витамина К. Клинически гемолитическая болезнь новорожденных на почве дефицита Г-6-ФД не отличима от гемолитической болезни, связанной с несовместимостью по

системам АВ0 или резус. Болезнь также может осложниться так называемой «ядерной желтухой» с поражением черепно – мозговых ядер и летальным исходом. Лечение проводят по общим правилам реанимации новорожденных с тяжелыми формами гемолитической болезни.

Недостаточность Г-6-ФД в эритроцитах и донорство

Выявление доноров – носителей аномалии следует проводить в плановом порядке. Использование крови (эритроцитарной массы) от носителей недостаточности Г-6-ФД может вызвать массивный распад перелитых эритроцитов в двух случаях:

1) когда переливание дефицитных эритроцитов производится большими, сывортка которых обладает повышенным гемолитическим потенциалом (больные ауто- или изоиммунной гемолитической анемией);

2) когда реципиенты принимают или принимали потенциально гемолитические средства.

Особенно велика опасность введения эритроцитов с дефицитом Г-6-ФД при обменных переливаниях крови, осуществляемых новорожденным с гемолитической желтухой. Таким образом, использование для трансфузии дефектных эритроцитов допустимо лишь в случае абсолютной уверенности в неупотреблении донором или реципиентом лекарственных и других средств, способных вызвать гемолиз, а также при отсутствии у реципиента иммунной гемолитической анемии. Вне эндемических очагов, когда дефицит Г-6-ФД в эритроцитах отдельных лиц встречается как казуистика, указание на перенесенный донором или его родными «гемолитический эпизод» диктует необходимость проведения у донора и его семьи целенаправленных исследований на носительство недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах.

Дефицит активности пируваткиназы является второй по частоте причиной наследственных гемолитических анемий после дефицита Г-6-ФД. Наследуется ауто-сомно-рецессивно, проявляется хронической гемолитической (несфероцитарной) анемией, встречается с частотой 1:20 000 в популяции, наблюдается во всех этнических группах. Пируваткиназы (ПК)-дефицит был первоначально описан Valentine в 1961 году.

Патогенез дефицита пируваткиназы

Пируваткиназа (ПК)- один из основных ферментов гликолитического пути.

Пируваткиназа катализирует превращение фосфоэнолпирувата в пируват и, таким образом, участвует в гликолитической реакции образования АТФ (аденозинтрифосфата). Фермент аллостерически активируется фруктозо-1,6-дифосфатом (Ф-1,6-ДФ) и ингибируется образующейся АТФ. При дефиците пируваткиназы в эритроцитах накапливается 2,3-дифосфоглицерат и другие продукты гликолиза. Концентрация АТФ, пирувата и лактата в эритроцитах снижена. Парadoxально то, что концентрация аденозинмонофосфата (АМФ) и АДФ в эритроцитах также снижена в основном за счёт зависимости АТФ от фосфорибозилпирофосфат-синтазы и других ферментов, вовлечённых в синтез адениновых нуклеотидов. Дефицит АТФ также влияет на синтез никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Поскольку уровень гликолиза ограничен доступностью (количеством) НАД, недостаточный синтез НАД способствует дальнейшему уменьшению образования АТФ и провоцирует гемолиз эритроцитов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Месторасположения гена 1q21. Обнаруживается богатое генетическое разнообразие в гене PKLR, в том числе 59 однонуклеотидных полиморфизмов. Berghout J. [4].

Симптомы дефицита пируваткиназы

Клинические проявления анемии весьма разнообразны (Miwa S., Fujii H.) [7]. Заболевание может обнаруживаться в любом возрасте, но чаще проявляется в первые годы жизни ребенка. Тяжесть состояния варьирует, может отмечаться анемия тяжёлой степени, не индуцированная приёмом лекарственных средств. Желтуха обычно развивается с рождения. Гемолиз локализуется внутриклеточно, происходит равномерно в различных органах, содержащих ретикулоэндотелиальные клетки. У больных выявляется бледность кожных покровов, желтуха, спленомегалия. Почти всегда присутствует спленомегалия. С возрастом развиваются желчнокаменная болезнь, вторичная перегрузка железом и изменение костей скелета (вследствие частых трансфузий эритроцитарной массы). Апластические кризы провоцируются парвовирусной В19-инфекцией.

Лечение дефицита пируваткиназы

Фолиевая кислота по 0,001 г/сут ежедневно. Заместительная терапия эритроцитарной массой для поддержания уровня гемоглобина более 70 г/л.

Спленэктомия применяется только при повышении потребности в трансфузиях эритроцитарной массы свыше 200–220 мл/кг в год (при Ht эритроцитарной массы 75%), спленомегалии, сопровождающейся болями в левом подреберье и/или угрозой разрыва селезёнки, а также при явлениях гиперспленизма. Перед проведением оперативного лечения необходимо вакцинировать пациента против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа В.

Нежелательно использовать салицилаты, так как в условиях дефицита пируваткиназы салицилаты провоцируют нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Метгемоглобинемия наследственная – заболевание, при котором нарушено равновесие между процессом окисления гемоглобина и метгемоглобина и процессами восстановления гемоглобина. Тип наследования зависит от характера нарушения, способствующего образованию метгемоглобина; возможен аутосомно-рецессивный и доминантный тип. Заболевание характеризуется выраженным диффузным цианозом, обнаруживаемым у детей в раннем возрасте и даже в периоде новорожденности. Кровь имеет шоколадный оттенок за счёт резкого повышения содержания метгемоглобина до 15–50% при норме от 0,5 до 1%. При тяжёлых степенях метгемоглобинемии отмечаются одышка, слабость, головные боли. Развивается компенсаторная полиглобулия. Отмечается отставание детей в физическом и умственном развитии. В настоящее время принято выделять формы наследственной метгемоглобинемии.

Тип I описан Gibson в 1948 г. Обусловлен дефицитом фермента диафоразы или коэнзима I, который принимает участие в восстановлении метгемоглобина в гемоглобин. Наследование аутосомно-рецессивное. Этот тип метгемоглобинемии выявляется при рождении ребенка сохраняется всю жизнь. В большинстве случаев не даёт выраженной клинической картины, кроме цианоза носогубного треугольника, слизистой оболочки рта и конъюнктивы; эти симптомы несколько усиливаются при физической нагрузке без ухудшения общего состояния.

Тип II, описанный Horlein в 1948 г., характеризуется наличием патологического гемоглобина, обозначаемого как HbM. В настоящее время установлено 4 варианта гемоглобина M, при наличии которых в организме развивается метгемоглобине-

мия, а именно НбМ Бостон, НбМ Саскатун – Чикаго. Содержание метгемоглобина у больных колеблется от 15 до 20%. Имеется выраженный цианоз. Общее состояние нарушается мало. У гетерозигот отмечено также повышенное содержание метгемоглобина в крови.

Тип III наследственной метгемоглобинемии, описанный Eder в 1949 г., характеризуется отсутствием в эритроцитах аномального НбМ и заметных расстройств активности диафоразы I, хотя клинически имелся выраженный цианоз с первых месяцев жизни, а содержание метгемоглобина доходило до 40%. В легких случаях специального лечения не требуется. В тяжелых случаях, при резком повышении содержания метгемоглобина в крови, вводят внутривенно метиленовую синюю в дозе 2 мг на 1 кг веса детям раннего возраста и 1,5 мг на 1 кг веса детям старшего возраста. Вводят медленно в виде 1% раствора. Назначают также аскорбиновую кислоту. Прогноз благоприятный.

Серповидноклеточная анемия (Гемоглобиноз S, Дрепаноцитоз)

Дрепаноцитоз (серповидно-клеточная анемия) – название специфической формы серповидно-клеточной болезни, при которой гомозиготность мутации вызывает появление гемоглобина S (HbS). Этот тип серповидно-клеточной анемии, также известный как «HbSS», «SS болезнь», «гемоглобин S», дрепаноцитарная анемия, серповидноклеточная гемолитическая анемия, африканская анемия, менискоцитоз или синдром Херика (Герика). Гетерозиготы, которые имеют только один серповидный ген и один нормальный ген гемоглобина, называют «HbAS». Другие, более редкие формы заболевания включают: серповидное заболевание гемоглобина C (HbSC), серповидную бета-плюс (HbS/β+) и бета-ноль (HbS/β0) талассемии. Эти формы серповидно-клеточной анемии характеризуются явлением компаундной гетерозиготности, при которой человек имеет только одну копию мутировавшего гена, который вызывает HbS и одну копию другой дефектной аллели гемоглобина. Термин заболевание применяется, в связи с тем, что именно наследственная аномалия является причиной патологического состояния, которое может привести к смерти и появлению тяжелых осложнений. Не все унаследованные варианты гемоглобина являются злокачественными, это явление известно под названием генетический полиморфизм.

Серповидно-клеточная анемия наследуется по аутосомно-доминантному типу (с неполным доминированием).

Гемоглобиноз C – проявляется как легкая форма серповидно-клеточной анемии. Наследственная мутация в гене, расположенном в позиции 11p15.5

Клиника **фавизма** характеризуется широким диапазоном проявлений – от легких до тяжелых симптомов. Могут предшествовать продромальные явления – общее недомогание, желудочно-кишечные расстройства, связанные больше с обилием съеденных бобов. Первые признаки заболевания возникают обычно в первые часы после употребления бобов, редко на 2–3 день. Различают тяжелую, средней тяжести и легкую формы фавизма. Прогноз большей частью благоприятный. Но в особо тяжелых случаях, сопровождающихся тромбозом мозговых капилляров распадающимися эритроцитами, смертельный исход возможен в первые 24 часа.

Талассемия

Талассемия (анемия Кули) – наследуемое по рецессивному типу (двухаллельная система) в основе которых лежит снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина. В норме основным вариантом гемоглобина (97%) взрослого человека является гемоглобин A. Это тетрамер, состоящий из двух мономеров α-цепей и двух мономеров β-цепей. 3% гемоглобина взрослых представлено гемоглобином A₂, состоящем из двух альфа- и двух дельта-цепей. Существуют два гена HBA1 и HBA2, кодирующих мономер альфа и один HBB ген, кодирующий мономер бета. Наличие мутации в генах гемоглобина может привести к нарушению синтеза цепей определенного вида.

Классификация

В зависимости от того синтез какого из мономеров нарушен разделяют альфа-, бета- и дельта-талассемию. По тяжести клинических проявлений выделяют тяжелую, среднюю и легкую формы заболевания.

Альфа-талассемия

Связана с мутациями в генах HBA1 и HBA2, расположенных на 16 хромосоме (Локализация 16p13.3). В регуляции генов гемоглобина принимает участие дополнительный ген LCRB, расположение которого 11p15.5 (Kukreti S, с соавт.[6]). Есть всего 4 локуса, кодирующего α-цепи. Наличие

мутации в одном из локусов приводит к минимальным клиническим проявлениям. Нарушения в двух локусах выражаются легкой формой анемии. При мутациях в трех локусах возникает значительное уменьшение продукции α -глобина. При этом избыточные цепи β -глобина образуют тетрамеры – гемоглобин Н. Эта форма носит также название гемоглобинопатии Н. Характер заболевания может варьироваться от легкой до тяжелой картины гипохромной микроцитарной анемии. Присутствие мутаций во всех четырех аллелях альфа-глобина не совместимо с жизнью. Ребенок с такой патологией погибает внутриутробно или вскоре после рождения. Из пуповинной крови таких детей можно выделить гемоглобин Барта.

Бета-талассемия

Существует два варианта бета-талассемии – большая талассемия CD8(-AA) и малая талассемия (minor). Большая талассемия – наиболее тяжелая форма заболевания. Возникает при наличии мутаций в обоих аллелях гена бета-глобина. В отсутствие или при резком уменьшении производства бета-цепей гемоглобин А вытесняется гемоглобином F, в норме вырабатываемом у плода и сменяющемся на гемоглобин А после родов. Малая талассемия связана с наличием мутации в одном из аллелей гена бета-глобина. Как правило протекает легко и не требует лечения.

Этиология

Талассемию вызывают точечные мутации или делеции в генах гемоглобина, ведущие к нарушению синтеза РНК, что приводит к уменьшению или полному прекращению синтеза одного из видов поли-

пептидных цепей. Синтез цепей другого вида продолжается. Это приводит к образованию нестабильных полипептидных агрегатов из избыточных цепей, нарушающих нормальное функционирование эритроцитов и их разрушение. Повышенный гемолиз эритроцитов вызывает анемию.

Эпидемиология

Альфа-талассемия распространена в Западной Африке и Южной Азии. Бета-талассемия часто встречается в странах Средиземноморья, Западной Азии и Северной Африки. Это регионы, где распространена малярия. Гетерозиготные носители мутаций в генах альфа- и бета цепей гемоглобина являются более устойчивыми к малярийному плазмодию. Имеются очаги талассемии в Азербайджане, в равнинных районах которого гетерозиготная бета-талассемия наблюдается у 7–10% населения.

Клиническая картина

При талассемии характерны гипохромная анемия, анизоцитоз (неправильные размеры клеток) эритроцитов, наличие мишеневидных форм эритроцитов (пятно гемоглобина в центре клетки, напоминающее мишень). При этом содержание сывороточного железа нормальное или повышенное. Компенсаторная гиперплазия костного мозга, ведёт к нарушениям в строении лицевого черепа. Череп может стать квадратным, башенным; нос приобретает седловидную форму; нарушается прикус и расположение зубов. Отмечается желтушность кожи и слизистых оболочек. Селезёнка и печень увеличены. Больные подвержены инфекционным заболеваниям. Рано начавшаяся анемия обуславливает физическое и умственное недоразвитие ребёнка.

Некоторые гены, мутации в которых вызывают развитие гемолитической анемии

Ген, где произошла мутация	Название гена	Фенотип	Локализация гена	Тип наследования
1	2	3	4	5
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	Деятельность глюкоза-6-фосфат 1-дегидрогеназы; деятельность оксиредуктазы на мембрану клетки	Xq28	Сцеплен с X-хромосомой
PGK1	phosphoglycerate kinase 1	Хроническая несфероцитарная анемия, умственная отсталость, миопатия, иммунопатия, тошнота, анорексия, миоглобинурия	Xq13	Сцеплен с X-хромосомой
GCLC	glutamate-cysteine ligase	Хроническая гемолитическая анемия, гемолитическая анемия новорожденных, эпизоды дислексии, вазомоторная дисфункция	6p12	Аутосомно-рецессивный тип наследования

Окончание таблицы

1	2	3	4	5
BPGM	2,3-bisphosphoglycerate mutase	Хроническая гемолитическая анемия	7q31-q34	Аутосомно-рецессивный тип наследования
AK1	adenylate kinase 1	Хроническая несфероцитарная анемия, иногда психомоторные задержки у детей	9q34.1	Аутосомно-рецессивный тип наследования
HK1	hexokinase 1	Хроническая гемолитическая анемия	10q22	Аутосомно-рецессивный тип наследования
SLEH1		Системная волчанка erythematosus с гемолитической анемией 1	11q14	Аутосомный доминантный с высокой пенетрантностью
TPI1	triosephosphate isomerase 1	Хроническая гемолитическая анемия, частые бактериальные инфекции миопатия, смерть в детском возрасте	12p13	Аутосомно-рецессивный тип наследования
SLC4A1	Ген, кодирующий область трансмембраны, отвечающая за транспорт анионов.	Хроническая сфероцитарная гемолитическая анемия, почечный ацидоз	17q21-q22	Аутосомно-доминантный тип наследования
GPI	glucose phosphate isomerase	Хроническая гемолитическая анемия	19q13.1	Аутосомно-рецессивный тип наследования
GSS	glutathione synthetase	Хроническая гемолитическая анемия, метаболический ацидоз, умственная отсталость	20q11.2	Аутосомно-рецессивный тип наследования

Список литературы

1. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология: учеб. для вузов. – М.: Медицина, 1970. – 125 с.
2. Alfinito F. Molecular characterization of G6PD deficiency in Southern Italy: heterogeneity, correlation genotype-phenotype and description of a new variant (G6PD Neapolis) // Brit. J. Haemat. – 1997. – №98. P. 41–46.
3. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2007. – P. 29–39.
4. Berghout J. Genetic diversity in human erythrocyte pyruvate kinase/ J. Berghout, S. Higgins, C. Loucoubar, A. Sakuntabhai, K.C. Kain // Genes Immun. – 2012. – Jan. №13(1). – P. 98–102.
5. Furuyama K., Sassa S. Interaction between succinyl CoA synthetase and the heme-biosynthetic enzyme ALAS-E is disrupted in sideroblastic anemia // J Clin Invest. – 2000. – Mar. №105(6). – P. 757–64.
6. Kukreti S. Structural polymorphism at LCR and its role in beta-globin gene regulation/ S. Kukreti, H. Kaur, M. Kaushik, A. Bansal, S. Saxena, S. Kaushik, R. Kukreti // Biochimie. – 2010. – Sep. №92(9). – P. 1199–206.
7. Miwa S., Fujii H. Pyruvate kinase deficiency // Clin Biochem. – 1990. – Apr. №23(2). – P. 155–7.
8. Takizawa T. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: primary structure and cDNA cloning / T. Takizawa, I.Y. Huang, T. Ikuta, A. Yoshida // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1986. – Jun. №83(12). – P. 4157–61.
9. 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.