

# «Генетические основы болезней. Наследственные дефекты неферментных белков».



4 курс, 7 семестр

Дисциплина: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОЛОГИИ

# Изменения содержания общего белка в сыворотке крови

**Первичные гипопротейнемии** - эти состояния обусловлены генетическими дефектами, приводящими к полному прекращению или замедлению синтеза определенных белковых фракций, а также синтезу белков с измененными свойствами. К ним относятся анальбуминемия и бисальбуминемия.

- **Анальбуминемия** вызвана мутацией гена, контролирующего синтез альбумина в гепатоцитах. Клинически проявляется повышенной утомляемостью, отеками стоп, умеренной артериальной гипотонией. На протеинограмме отсутствуют или определяются в малом количестве (до 3%) альбумины. Процентное содержание  $\alpha$  и  $\beta$ -глобулинов пропорционально увеличивается (до 30%), умеренно повышается количество  $\gamma$ -глобулинов.
- **Бисальбуминемия** – качественная аномалия сывороточных альбуминов генетического характера (семейная аутосомно-рецессивная аномалия, мутация гена, контролирующего синтез альбуминов). Протекает почти бессимптомно и обнаруживается при скрининговых исследованиях или случайно. Наличие бисальбуминемии констатируется по изменениям на электрофореграмме.

# Вторичные гипопротеинемии

• В зависимости от причины вторичные гипопротеинемии могут быть обусловлены:

1. Недостаточностью белка в питании, нарушением переваривания и всасывания белков в ЖКТ.
2. Приобретенными дефектами переваривания и всасывания белков (мальабсорбция).
3. Нарушением синтеза белков (например, при поражении печени).
4. Усиленной потерей белка (острые и хронические кровопотери, большие раневые поверхности, синдром длительного сдавливания, обширные ожоги, потери через желудочно-кишечный тракт).
5. Ускоренным распадом белков (гипертиреоз, острые инфекции, рабдомиолиз).
6. Повышенным использованием белков, особенно альбуминов, в условиях белково-энергетической недостаточности (послеоперационные состояния, хронический стресс, лейкемия).

# **Первичные дефекты системы В-лимфоцитов:**

1. Инфантальная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона). Отличается чрезвычайно низким содержанием Ig в сыворотке, протекает как рецидивирующая бактериальная инфекция.
2. Транзиторная гипо-γ-глобулинемия новорожденных и младенцев – проявляется нарушением синтеза IgG.
3. Избирательный дефицит IgA в слизистых бронхов и мукозном слое кишечника.

- **Комбинированные иммунодефициты** – характеризуются поражением В- и Т-лимфоцитов. К этой группе состояний относятся:
  - 1. Иммунодефицит при телеангиэктазии (синдром Луи-Бар) – проявляется склонностью к инфекциям в связи с дефицитом IgA и IgE, а также дефектом клеточного звена иммунной системы.
  - 2. Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой – проявляется дефицитом IgM и повышенным содержанием IgA.

# *Парапротеины*

- При некоторых заболеваниях в сыворотке находят протеины, отличающиеся от нормальных сывороточных белков по физико-химическим свойствам и биологической активности. Каждый из этих необычных белков представляет собой измененный аналог одного из нормальных иммуноглобулинов. Чаще всего встречаются парапротеины класса IgG (70-80%), реже IgA (13-18%) и еще реже – IgD и IgE. Состояния, сопровождающиеся появлением в крови парапротеинов, имеют обобщающий термин парапротеинемии (парапротеинозы).
- К этой группе заболеваний относятся:  
плазмоцитома (миеломная болезнь),  
макроглобулинемия Вальденштрема,  
болезнь тяжелых цепей.

# Миеломная болезнь (плазмоцитома) - МБ

МБ- опухоль системы В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции иммуноглобулинов



## Основные клинические синдромы



### Костный

Боли в костях;  
опухоли костей;  
переломы, поражение преимущественно плоских костей черепа

### Белковой патологии

Гиперпротеинемия;  
гиперглобулинемия;  
наличие парапротеина в сыворотке;  
ускорение СОЭ

### Почечный

Протеинурия;  
цилиндрурия;  
белок Бенс-Джонса;  
развитие ХПН

### Гематологический

Анемия;  
тромбоцитопения;  
миеломные клетки в костном мозге

## Диагностические критерии

1. Остеолитические очаги (черепа)
2. Парапротеины в сыворотке крови или моче
3. Наличие миеломных клеток в костном мозге

## Лечение:

### Множественная форма

#### Цитостатическая терапия

Один из препаратов - сарколизин, циклофосфан, натулан, алкеран+преднизалон

#### Плазмаферез

с целью элиминации парапротеинов

Рентгенотерапия при синдроме сдавления

### Солитарная миелома

Рентгенотерапия

# Макроглобулинемия Вальденстрема

- **Макроглобулинемия Вальденстрема** — В-клеточная опухоль, морфологически представленная лимфоцитами, зрелыми плазматическими клетками и переходными формами клеток, секретирующими моноклональный IgM.
- Опухолевая трансформация происходит на уровне постгерминальных В-лимфоцитов.
- Макроглобулинемия Вальденстрема составляет 1,5% всех случаев В-клеточных лимфом. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет.
- **Иммунофенотип**: опухолевые клетки экспрессируют поверхностные и цитоплазматические иммуноглобулины, обычно IgM, В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD38.

**Цитогенетика**: в 50% случаев имеют место транслокация t(9;14), нарушение сборки генов тяжелых или легких цепей Ig.

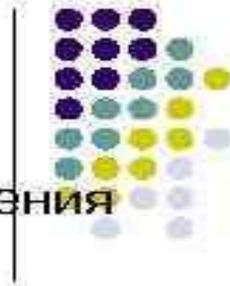
# Болезнь тяжелых цепей

Клинические характеристики <i>Clinical characteristics</i>	БТЦ- $\alpha$ <i><math>\alpha</math>-heavy chain disease</i>	БТЦ- $\gamma$ <i><math>\gamma</math>-heavy chain disease</i>	БТЦ- $\mu$ <i><math>\mu</math>-heavy chain disease</i>
<b>Встречаемость</b> <i>Incidence</i>	<b>Редко</b> <i>Rare</i>	<b>Очень редко</b> <i>Very rare</i>	<b>Очень редко</b> <i>Very rare</i>
<b>Возраст, лет</b> <i>Age, years</i>	<b>&lt;30</b>	<b>60–70</b>	<b>50–60</b>
<b>Распространенность</b> <i>Demographics</i>	<b>Средиземноморье</b> <i>Mediterranean region</i>	<b>Повсеместно</b> <i>Worldwide</i>	<b>Повсеместно</b> <i>Worldwide</i>
<b>Тип парапротеина</b> <i>Monoclonal protein</i> <i>Type of paraprotein</i>	<b>Иммуноглобулин А</b> <i>Immunoglobulin A</i>	<b>Иммуноглобулин G</b> <i>Immunoglobulin G</i>	<b>Иммуноглобулин M</b> <i>Immunoglobulin M</i>
<b>Фаза моноклональной гаммапатии</b> <i>Monoclonal gammopathy phase</i>	<b>Нет</b> <i>No</i>	<b>Возможно</b> <i>Possible</i>	<b>Возможно</b> <i>Possible</i>
<b>Экскреция легких цепей</b> <i>Urine light chain</i> <i>Light chain excretion</i>	<b>Нет</b> <i>No</i>	<b>Нет</b> <i>No</i>	<b>Да</b> <i>Yes</i>
<b>Поражение</b> <i>Localization</i>	<b>Тонкий кишечник, мезентериальные лимфатические узлы</b> <i>Small intestine, mesenteric nodes</i>	<b>Лимфатические узлы, костный мозг, селезенка</b> <i>Nodes, bone marrow, spleen</i>	<b>Лимфатические узлы, костный мозг, печень и селезенка</b> <i>Nodes, bone marrow, liver and spleen</i>
<b>Морфология</b> <i>Pathology</i>	<b>Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны</b> <i>Extranodal marginal zone lymphoma</i>	<b>Лимфоплазмочитарная лимфома</b> <i>Lymphoplasmocytoid lymphoma</i>	<b>ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов</b> <i>Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma</i>
<b>Ассоциированные заболевания</b> <i>Associated diseases</i>	<b>Инфекция, синдром мальабсорбции</b> <i>Infection, malabsorption syndrome</i>	<b>Аутоиммунные заболевания</b> <i>Autoimmune diseases</i>	—
<b>Терапия</b> <i>Treatment</i>	<b>Антибиотикотерапия, химиотерапия</b> <i>Antibiotics, chemotherapy</i>	<b>Химиотерапия</b> <i>Chemotherapy</i>	<b>Химиотерапия</b> <i>Chemotherapy</i>

# Дефекты белков свертывания крови

## Афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия

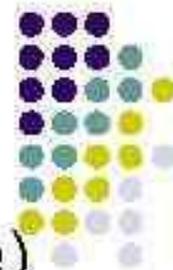
- Аутосомно-рецессивный тип наследования
- Афибриногенемия: частые клинически значимые кровотечения (из пуповинного остатка, ВЧК, гематомы мягких тканей, гемартрозы, кожные проявления (гематомы, экхимозы), кровоточивость слизистых
- Гипофибриногенемия – менее 1 г/л. Клиника менее выражена
- Дисфибриногенемия – изменение структуры. Клиника – кровотечения за счет снижения активности, тромбозы за счет резистентности к плазмину, бессимптомно



	Время кровотечения	ПВ	АЧТВ	ТВ	Кол-во Тр	Уточняющий тест
афибриногенемия	удлинено	Значит удлинено	Значит удлинено	Значит удлинено	N	Кол-во фибриногена – не определяется
гипофибриногенемия	N	N/удлинено ○	N/удлинено ○	удлинено	N	Ф-ген менее 1,5г/л
дисфибриногенемия	N	N/удлинено ○	N/удлинено ○	удлинено	N	АГ ФГ/ ФГ-коагул активн>>1

Лечение – криопреципитат (I, VIII, XIII) или препараты фибриногена

## Гемофилия



- А - Дефицит ф VIII; В - IX (гены на X-хромосоме)
- 3-20 на 100 000 мужского населения

Тяжесть течения	Активность VIII/IX ф	Возраст начала	клиника
тяжелая	<1%	До 1 года	Кровоточивость по гематомному типу, на коже, слизистых, кровоизлияния в мягкие ткани, множественные рецидивирующие гемартрозы, почечные, тяжелые послеоперационные, внутричерепные, кефалогематомы
средняя	1-5%	1-3	кожный гемосиндром по гематомному типу, со слизистых, кровоизлияния в мягкие ткани, рецидивирующие гемартрозы 1-2 суставов, тяжелые послеоперационные.
лёгкая	5-30%	В любом возр	Длительные послеоперационные, другие - редко

Лечение:

- Концентрат ф VIII/IX, полученный из плазмы доноров и рекомбинантный
- Ингибиторная форма - FEIBA (IX, X, VIIa), Novoseven (рекомбинантный VII)



## Дефицит VII фактора (гипопроконвертинемия)

- Аутосомно-рецессивный тип наследования
- Клиника при снижении активности ф VII менее 5%
- Тяжелая форма менее 3%:
  - Может развиваться сразу после рождения: кровотечения из пупочной ранки, ВЧК, кефалогематомы,
  - далее кожные проявления (гематомы, экхимозы), носовые, маточные, длительные после травм и операций, гемартрозы
- Концентрат ф VII

# Гемоглобинопатии

Мутации генов, кодирующих аминокислотные последовательности и синтез глобиновых цепей

- Талассемии ( $\alpha$ -талассемия,  $\beta$  – талассемия)
- Серповидноклеточная анемия
- Гемоглобинопатия С, Е
- Сочетание различных мутаций глобиновых цепей

# Талассемии

- **Снижение синтеза глобиновых цепей**
- **Неэффективный эритропоэз**
- **Гипохромная микроцитарная анемия различной степени тяжести**
- **Избыток  $\alpha$ - или  $\beta$  – глобиновых цепей, преципитация Hb, сокращение продолжительности жизни эритроцитов – гемолиз, холелитиаз, спленомегалия**
- **Перегрузка организма железом из-за увеличения абсорбции железа в ЖКТ и повторных трансфузий**

# $\alpha$ -талассемия

- Бессимптомный носитель (потеря 1 гена  $\alpha$ -глобина)
- **Легкая степень** (потеря 2 генов  $\alpha$ -глобина)  
легкая микроцитарная анемия
- **Средняя степень** (потеря 3 генов  $\alpha$ -глобина), H-гемоглобинопатия, микроцитарная анемия, желтуха, спленомегалия
- **Тяжелая степень** (потеря 4 генов  $\alpha$ -глобина), высокая концентрация гемоглобина Барта ( $\gamma_4$ ), который имеет высокое сродство к кислороду приводит к тканевой гипоксии, без внутриутробных трансфузий выживание плода невозможно

## $\beta$ -талассемия

- **Малая  $\beta$ -талассемия** - умеренный микроцитоз и гипохромия эритроцитов
- **Промежуточная  $\beta$ -талассемия** - гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести, задержка физического развития, гепатоспленомегалия, потребность в трансфузиях
- **Большая  $\beta$ -талассемия** (анемия Кули, гомозиготы по тяжелой мутации  $\beta$ -глобина) - выраженный гемолиз, неэффективный эритропоэз, аномалии скелета, выраженная зависимость от трансфузий, перегрузка железом

# Талассемии

## Диагностика

- Гипохромная микроцитарная анемия
- Электрофорез гемоглобина, жидкостная хроматография – увеличение уровня HbF, HbA2 (при  $\beta$ -талассемии)
- Молекулярно-генетический анализ

**Легкие формы талассемий часто ошибочно расценивают как дефицит железа и безрезультатно лечат препаратами железа**

# Серповидноклеточная анемия

- Точечная мутация гена  $\beta$ -цепи
- HbS обладает в дезоксигенированном состоянии низкой растворимостью и способен к полимеризации, что приводит к гемолизу эритроцитов
- Гетерозиготы по HbS редко имеют выраженные клинические проявления
- В первые месяцы жизни течение бессимптомное из-за высокого уровня HbF

# Серповидноклеточная анемия

## Клиника

- **Гемолитическая анемия** различной степени, желчно-каменная болезнь
- **Развитие вазооклюзионных кризов**, провоцируемых инфекцией, переохлаждением, физической и эмоциональной нагрузкой, пребыванием в местах с низким напряжением кислорода в атмосферном воздухе, что является причиной тканевой гипоксии, инфарктов, болевых приступов, неврологических нарушений.
- Инфаркты селезенки способствуют развитию функционального аспленизма, развитию **повышенной чувствительности к инфекциям**, скопление эритроцитов в селезенке приводит к **секвестрационному кризу**
- Транзиторная супрессия костного мозга парвовирусом B19 может вызвать **апластический криз**

**Диагностика:** электрофорез гемоглобина, тест появления «серпа», генетический анализ

**Лечение:** инфузионная терапия, обезболивание, антибактериальная терапия, заместительная терапия, **препараты гидроксимочевины** для активации синтеза HbF

# ***M-гемоглобинемии***

группа гемоглинопатий, при которых имеется дефект, затрудняющий восстановление железа из трех – в двухвалентное состояние ( $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ ). У этой группы гемоглибинов остаток гистидина, участвующий в связывании железа, замещен другими аминокислотами – тирозином, глутаматом. Замещение остатка гистидина приводит к тому, что в измененной цепи атом железа в составе гема окислен до трехвалентного состояния. Его восстановления метгемоглибинредуктазой или редуцирующими веществами не происходит. В связи с этим способность Hb к транспорту кислорода утрачена. Главный признак заболевания – метгемоглинемия, более выраженная у гомозигот, для которых это заболевание смертельно. У гетерозигот в крови имеется смесь гемоглибина и метгемоглибина.