

Приобретенные и наследственные мегалобластные анемии. Часть 2

Фолиеводефицитные анемии. Генетически детерминированные нарушения транспорта и обмена фолатов, проявляющиеся мегалобластной анемией

Батуревич Л.В.¹, Гусина А.А.², Дальнова Т.С.¹, Алехнович Л.И.¹, Кузьменко А.Т.¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Baturevich L.V.¹, Gusina A.A.², Dalnova T.S.¹, Alekhovich L.I.¹, Kuzmenko A.T.¹

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²Republican Scientific and Practical Center «Mother and child», Minsk, Belarus

Acquired and hereditary megaloblastic anemias. Part 2

Folic acid deficiency anemia. Genetically determined disorders of the transport and metabolism of folate, manifested by megaloblastic anemia

Резюме. Мегалобластные анемии – анемии, развивающиеся при нарушении процессов синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты в интенсивно делящихся клетках, таких как эритроидные клетки костного мозга, гранулоциты, тромбоциты, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, что приводит к мегалобластическому типу кроветворения. Основной причиной возникновения мегалобластных анемий является приобретенный дефицит витамина В₁₂ (цианокобаламина) и/или фолиевой кислоты. Значительно реже мегалобластные анемии обусловлены генетически детерминированными нарушениями транспорта и метаболизма этих витаминов и некоторых других веществ. Подробно рассмотрены этиология, патогенез, клинические проявления, подходы к диагностике и лечению наследственных дефектов транспорта и обмена фолатов, тиамина и азотистых оснований, манифестирующих мегалобластной анемией, а также алгоритмы дифференциальной диагностики этих состояний.

Ключевые слова: фолаты, фолиеводефицитные анемии, генетически детерминированные нарушения транспорта и обмена фолатов, нарушения транспорта тиамина, дефекты синтеза пуринов и пиримидинов.

Медицинские новости. – 2022. – №2. – С. 6–12.

Summary. Megaloblastic anemias develop when the process of synthesis of deoxyribonucleic acid is disrupted in intensively dividing cells, such as erythroid cells of the bone marrow, granulocytes, platelets, epithelial cells of the gastrointestinal tract, which leads to a megaloblastic type of hematopoiesis. The main cause of megaloblastic anemias is acquired deficiency of vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) and / or folic acid. Much less often megaloblastic anemias are caused by genetically determined disorders of the transport and metabolism of these vitamins and some other substances. This article discusses in detail the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, approaches to the diagnosis and treatment of hereditary defects in the transport and metabolism of folates, thiamine and nitrogenous bases, manifesting megaloblastic anemia, as well as algorithms for the differential diagnosis of these conditions.

Keywords: folates, folate deficiency anemia, inherited disorders of folate transport and metabolism, genetic defects of thiamine transport, hereditary diseases of purine and pyrimidine metabolism.

Meditsinskie novosti. – 2022. – N2. – P. 6–12.

Мегалобластные анемии – анемии, развивающиеся при нарушении процессов синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты в интенсивно делящихся клетках, таких как эритроидные клетки костного мозга, гранулоциты, тромбоциты, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, что приводит к мегалобластическому типу кроветворения. Основными причинами возникновения мегалобластных анемий являются приобретенный дефицит витамина В₁₂ (цианокобаламина) и/или фолиевой кислоты, а также генетически детерминированные нарушения транспорта и метаболизма как данных витаминов, так и некоторых других метаболитов [1–4].

Фолиеводефицитные анемии

Фолиеводефицитная анемия встречается значительно реже, чем В₁₂-дефицитная. Фолиевая кислота (витамин В₉, птероилглутаминовая кислота, фолацин) необходима для синтеза нуклеиновых кислот, обеспечения нормального кроветворения. Она является незаменимым фактором питания и содержится в продуктах как животного (печень, мясо, яйца), так и растительного (свежие овощи, листья салата и др.) происхождения. Легко всасывается в верхней части тонкого кишечника. Запасов фолиевой кислоты в организме в случае прекращения ее поступления хватает на четыре месяца [2–4].

Фолиевая кислота приобретает свою метаболическую активность при восстановлении в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК) с участием витамина В₁₂. ТГФК является промежуточным переносчиком одноуглеродных групп в сложных биохимических реакциях, стимулирует синтез нуклеиновых кислот, белков, фосфолипидов, улучшает всасывание витамина В₁₂ [4, 5].

Основными причинами фолиеводефицитной анемии являются нарушение всасывания ее в тонком кишечнике, повышенная потребность организма, недостаточное поступление с продуктами питания, повышенное выведение (гемодиализ), использование некоторых лекарственных

веществ. Повышенную потребность в фолиевой кислоте испытывают беременные женщины, дети, подростки, лица, страдающие гемолитической анемией, гипертиреозом, тяжелыми инфекционными заболеваниями. Дефицит фолиевой кислоты может быть у новорожденных, особенно недоношенных; у грудных детей, вскармливаемых козьим молоком, бедным фолиевой кислотой; при длительном употреблении противосудорожных средств (дифенин, фенобарбитал), цитостатиков (метотрексат), пероральных контрацептивов; у лиц, злоупотребляющих алкоголем [1–4].

Изолированный дефицит фолиевой кислоты встречается редко. Как правило, он сочетается с дефицитом железа, белка и других витаминов.

При нарушении всасывания в тонком кишечнике иногда может развиваться комбинированный дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

При дефиците фолиевой кислоты развивается мегалобластная анемия. Ее клинические проявления выражены слабее, чем при В₁₂-дефицитной анемии, не наблюдается поражение нервной системы. У больных редко встречаются явления глоссита, атрофический гастрит, парестезии.

Картина периферической крови и костного мозга идентична с картиной периферической крови и костного мозга при дефиците витамина В₁₂. Диагноз устанавливают по тем же критериям, на основании которых диагностируется В₁₂-дефицитная анемия. Дополнительным подтверждением является выявление низкого уровня фолиевой кислоты в крови (в сыворотке и эритроцитах), а также умеренной гипергомоцистеинемии [4, 16].

Генетически детерминированные нарушения транспорта и обмена фолатов

Особое место среди фолиеводефицитных мегалобластных анемий занимают наследственные формы, связанные с генетически детерминированными нарушениями транспорта и обмена фолатов.

Наследственные дефекты транспорта и обмена фолатов, приводящие к нарушениям кроветворения, включают следующие заболевания.

1. Нарушения транспорта фолатов:

а) врожденная мальабсорбция фолатов (OMIM 229050);

б) рецидивирующая фолат-зависимая мегалобластная анемия.

2. Нарушения внутриклеточного метаболизма фолатов:

а) мегалобластная анемия вследствие дефицита активности дигидрофолатредуктазы (OMIM 613839);

б) комбинированный иммунодефицит и мегалобластная анемия с/без гипергомоцистеинемии (OMIM 617780);

в) гомоцистинурия-мегалобластная анемия типа cbl G (OMIM 250940);

г) гомоцистинурия-мегалобластная анемия типа cbl E (OMIM 236270);

д) дефицит глутаматформиминотрансферазы (OMIM 229100).

Нарушения транспорта фолатов

Врожденная мальабсорбция фолатов (OMIM 229050) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *SLC46A1* [20]. Этот ген кодирует синтез протон-сопряженного переносчика фолатов. Протон-сопряженный переносчик фолатов экспрессируется преимущественно клетками двенадцатиперстной и тощей кишки и опосредует абсорбцию фолатов в щеточной каемке эпителия тонкого кишечника [23]. Также он играет важнейшую роль в транспорте фолатов из крови в цереброспинальную жидкость в сосудистом сплетении. Было показано, что транспотер способствует высвобождению фолатов из эндосом, то есть участвует в переносе фолатов, опосредованном специфическими рецепторами [28]. Частота врожденной мальабсорбции фолатов не изучена; описано 15 семей, в которых было диагностировано это заболевание [12]. Врожденная мальабсорбция фолатов манифестирует спустя несколько месяцев после рождения мегалобластной анемией, лейкопенией, иммунными нарушениями, диареей, стоматитом, глосситом, отставанием в развитии и прогрессирующими неврологическими нарушениями, включая судороги и прогрессирующую утрату ранее приобретенных навыков вследствие системного дефицита фолатов в ликворе [15, 16, 20].

При лабораторном исследовании у пациентов с врожденной мальабсорбцией фолатов отмечают [15, 16]:

– в общем анализе крови – анемию, преимущественно макроцитарную, макроцитоз и гиперсегментацию ядер нейтрофилов, при сопутствующем дефиците железа – нормоцитарную анемию, иногда лейкопению и/или тромбоцитопению (от умеренно выраженной до тяжелой);

– снижение концентрации фолатов в эритроцитах (порядка 70 нг/мл при нор-

ме >200 нг/мл), сыворотке крови (обычно менее <1,0 нг/мл при норме 5–15 нг/мл) и цереброспинальной жидкости (0–15 нмоль/л при норме более 10–45 нмоль/л). У здоровых людей уровень фолатов в ликворе по меньшей мере в 3 раза выше, чем в сыворотке. При внутримышечном введении 5 мг 5-формилтетрагидрофолата концентрация фолатов в спинномозговой жидкости достигает максимальных значений через 1–2 часа, а через 24 часа возвращается к исходным значениям. У пациентов с врожденной мальабсорбцией фолатов их уровень в ликворе ниже, чем в сыворотке, и при нагрузке 5-формилтетрагидрофолатом не повышается, что свидетельствует о нарушении транспорта фолатов из крови в цереброспинальную жидкость;

– нарушение абсорбции фолатов при энтеральном введении. В норме при оральном введении 5-метилтетрагидрофолата (5-формилтетрагидрофолата) концентрация фолатов в сыворотке крови через 4 часа достигает по крайней мере 100 нг/мл. При врожденной мальабсорбции фолатов уровень фолатов не изменяется или незначительно увеличивается;

– снижение концентрации IgG, IgM и IgA;

– при исследовании миелограммы – мегалобластную анемию, признаки дизэритропоэза;

– повышение экскреции оротовой кислоты и формиминоглутамата с мочой;

– при молекулярно-генетическом исследовании – патогенные мутации в гене *SLC46A1* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.

Диагноз врожденной мальабсорбции фолатов устанавливается на основании обнаружения анемии, нарушения абсорбции фолатов при энтеральном введении, снижения концентрации фолатов в цереброспинальной жидкости и/или выявления патогенных мутаций в гене *SLC46A1*.

Раннее парентеральное введение высоких доз 5-формилтетрагидрофолата (фолиевой кислоты) позволяет успешно лечить врожденную мальабсорбцию фолатов и предупредить необратимое повреждение центральной нервной системы, обусловленное недостаточностью 5-метилтетрагидрофолата в ликворе. Фолиевую кислоту использовать для лечения этой патологии не рекомендуется, поскольку она конкурирует с 5-метилтетрагидрофолатом за рецепторы, осуществляющие

транспорт активной формы фолата в цереброспинальную жидкость [15]. Возможности применения препаратов, содержащих 5-метилтетрагидрофолат, для лечения врожденной мальабсорбции фолатов ограничены, поскольку они не предназначены для парентерального введения.

Рецидивирующая фолат-зависимая мегалобластная анемия – крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются дефекты гена *SLC19A1* [24]. Продуктом гена *SLC19A1* является переносчик восстановленных фолатов. Этот белок экспрессируется во всех органах и тканях, опосредует транспорт фолатов в нейтральной среде и считается основным транспортером фолатов в клетки [23]. Первое и единственное на данный момент наблюдение рецидивирующей фолат-зависимой мегалобластной анемии опубликовано в 2020 году Svaton и соавторами. Заболевание было диагностировано у пациента мужского пола, который до 15 лет рос и развивался соответственно возрасту. В 15 лет у мальчика выявили тяжелую анемию (концентрация гемоглобина составила 50 г/л), признаки умеренного выраженного гемолиза, увеличение концентрации общего гомоцистеина до 34,7 мкмоль/л, уменьшение уровня общего витамина В₁₂ до 138 нг/л, нормальное содержание фолатов в сыворотке крови (10,7 нмоль/л). Пациент отрицал наличие кровотечений, симптомов поражения нервной системы или глоссита, однако признал, что плохо питается, избегает употребления овощей, не завтракает. Лечение цианкобаламином и фолиевой кислотой привело к устранению симптомов заболевания, но в 17 лет подросток снова обратился за помощью в связи с тяжелой анемией (уровень гемоглобина – 78 г/л). Тогда же вновь были отмечены признаки гемолиза, гипербилирубинемия (общий билирубин – 46 мкмоль/л), повышение активности лактатдегидрогеназы, увеличение содержания ферритина и железа в сыворотке крови, гипергомоцистеинемия, низкая концентрация общего витамина В₁₂. Уровень фолатов в сыворотке находился в пределах нормальных значений, но несколько снижен в эритроцитах. Концентрации цистатионина и метионина в плазме и сыворотке крови, метилмалоновой кислоты в плазме крови и моче не были изменены. При исследовании миелограммы выявлено 48% предшественников мегалобластных

эритроидных клеток с признаками диспластического кроветворения, а в мазке периферической крови обнаружены макроооциты, большое количество шизоцитов и гиперсегментированные нейтрофилы. На этот раз анемия и гипергомоцистеинемия у пациента сохранялись, несмотря на парентеральную терапию цианкобаламином. Добиться нормализации состояния пациента и лабораторных показателей удалось в течение месяца и только после добавления к терапии фолиевой кислоты в дозе 10 мг/сутки. Попытка отменить фолиевую кислоту привела к немедленному увеличению концентрации общего гомоцистеина с 17 до 31 мкмоль/л при сохранении нормального уровня фолатов в сыворотке крови. При полном секвенировании экзона у пациента была обнаружена делеция 3 пар оснований с.634_636delTTC (rs757838708) в гене *SLC19A1* в гомозиготном состоянии, унаследованная от гетерозиготных родителей. Этот вариант приводит к делеции остатка фенилаланина в кодоне 212 (p.Phe212del), расположенного в высоко консервативной последовательности аминокислот Lys204-Arg214, которая имеет решающее значение для осуществления функции восстановленного переносчика фолатов. Патогенность выявленной мутации исследователи подтвердили экспериментально при исследовании клеточных культур. Авторы наблюдения предположили, что редкость наследственных болезней человека, обусловленных гомозиготными дефектами гена *SLC19A1*, связана с существованием других транспортных систем фолатов, которые могут компенсировать утрату функции переносчика восстановленных фолатов при условии достаточного поступления этих веществ в организм. Таким образом, обогащение продуктов питания фолиевой кислотой может препятствовать развитию фенотипических проявлений мутаций в гене *SLC19A1*. С другой стороны, нельзя исключить гиподиагностику дефектов *SLC19A1* у пациентов, получающих витамин В₁₂ и фолиевую кислоту по поводу мегалобластной анемии, у которых причина заболевания не установлена, а эффект от лечения оставляет желать лучшего.

Нарушения внутриклеточного метаболизма фолатов

Мегалобластная анемия вследствие дефицита активности дигидрофола-

редуктазы (OMIM 613839) – крайне редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное мутациями в гене *DHFR*, который кодирует синтез фермента дигидрофолатредуктазы [6]. Дигидрофолатредуктаза восстанавливает дигидрофолат до тетрагидрофолата и обеспечивает поддержание внутриклеточного пула тетрагидрофолата, истощение которого ведет к замедлению синтеза ДНК, остановке пролиферации и, в конечном итоге, гибели клеток, что лежит в основе противоопухолевого и антибактериального действия таких препаратов, как метотрексат и триметоприм, ингибирующих активность данного фермента. Дигидрофолатредуктаза необходима также для превращения метаболитически неактивной синтетической фолиевой кислоты в тетрагидрофолат (через стадию образования дигидрофолата), который может утилизироваться клетками. Кроме того, возможность усвоения до половины всех естественных фолатов, содержащихся в продуктах питания также зависит от их восстановления дигидрофолатредуктазой. В доступных источниках наследственный дефицит активности дигидрофолатредуктазы, подтвержденный молекулярно-генетическими исследованиями, описан в настоящее время у 6 пациентов из 3 семей [6, 11]. Заболевание манифестирует в возрасте от 10 недель до 5 лет. Клинические проявления включают мегалобластную анемию, панцитопению, желтуху, гепатомегалию и неврологическую симптоматику различной степени выраженности: от тяжелой задержки развития и генерализованных судорог на фоне атрофии коры головного мозга и мозжечка у младенцев до абсансов и трудностей в обучении в детском возрасте. У одного пациента наблюдался только макроцитоз без явлений анемии, невроно-психическое развитие соответствовало возрасту. При лабораторных исследованиях отмечены нормальные показатели концентрации фолатов, витамина В₁₂, гомоцистеина, ферритина в сыворотке крови, метилмалоновой кислоты в моче, снижение уровня 5-метилтетрагидрофолата в ликворе и эритроцитах и тетрагидробиоптерина в ликворе, что является причиной поражения нервной системы. Гематологические и некоторые неврологические симптомы наследственного дефицита дигидрофолатредуктазы, в том числе судороги, купируются назначением фолиевой кислоты. Однако такое лечение

не приводит к нормализации концентрации тетрагидриобиптерина в ликворе, с чем связывают сохранение остаточной неврологической симптоматики [6, 11].

Комбинированный иммунодефицит и мегалобластная анемия с/без гипергомоцистеинемии (ОММ 617780) – крайне редкая аутомно-рецессивная патология, причиной которой являются дефекты гена *MTHFD1*. Этот ген кодирует трифункциональный фермент, который обладает активностью синтазы, циклогидролазы и дегидрогеназы и катализирует 3 обратимые реакции: синтез 10-формилтетрагидрофолата из тетрагидрофолата и формата, превращение 10-формилтетрагидрофолата в 5,10-метилтетрагидрофолат и восстановление последнего до 5,10-метилтетрагидрофолата. В доступных источниках представлены наблюдения за 8 пациентами с наследственным дефицитом активности трифункционального фермента вследствие компаундного гетерозиготного носительства патогенных мутаций в гене *MTHFD1* из 5 семей [8, 9, 21, 27]. Клиническими проявлениями заболевания являются гемолитикоуремический синдром, макроцитоз, эпилепсия, тугоухость, ретинопатия, умеренно выраженная умственная отсталость и лимфопения. При лабораторных исследованиях обнаружены гипергомоцистеинемия, легкая гипометионинемия, у некоторых пациентов – повышение концентрации метилмалоновой кислоты в сыворотке крови. Уровни фолатов и кобаламина в сыворотке крови – в пределах нормальных значений. Наследственный дефицит активности трифункционального фермента поддается лечению фолиевой кислотой [21].

Гомоцистинурия-мегалобластная анемия тип *cbl G* (ОММ 250940) и гомоцистинурия-мегалобластная анемия тип *cbl E* (ОММ 236270) – крайне редкие аутомно-рецессивные заболевания, обусловленные нарушением реметилирования гомоцистеина в метионин [7]. В доступной научной литературе описано менее 40 случаев обоих заболеваний [22]. Причиной гомоцистинурии-мегалобластной анемии типа *cbl G* является утрата активности метионинсинтазы в результате мутаций в гене *MTR*. Метионинсинтаза осуществляет реметилирование гомоцистеина в метионин, при этом донором метильной группы является 5-метилтетрагидрофолат. Эта реакция протекает во всех клетках организма за исключением эритроцитов

[26]. Кофактором фермента является метилкобаламин, производное витамина B_{12} . Комплекс фермента и кофактора чувствителен к окислению, в результате которого утрачивает свою активность. Восстановление активности метионинсинтазы происходит в реакции метилирования при участии метионинсинтаз-редуктазы. Дефицит активности этого фермента, возникающий в результате дефектов гена *MTRR*, приводит к развитию гомоцистинурии – мегалобластной анемии типа *cbl E*. Клинические проявления обоих заболеваний сходны [13]. Первые симптомы: гематологические аномалии, мышечная гипотония и нейрокогнитивные нарушения – появляются обычно на первом году жизни. У трети всех пациентов наблюдается нарушение сознания и судороги, у четверти – патология зрения. У детей старшего возраста и взрослых могут проявляться признаки, отражающие поражение спинного мозга (подострая дегенерация спинного мозга) или психиатрические расстройства. Сообщалось о единичных случаях изолированной макроцитарной анемии без нейрокогнитивных нарушений. Характерными биохимическими признаками являются гипергомоцистеинемия (свыше 100 мкмоль/л) и гипометионинемия [7, 13]. Концентрации фолатов, витамина B_{12} и метилмалоновой кислоты в сыворотке крови не изменены [13]. Обе патологии чувствительны к терапии витамином B_{12} в сочетании с бетаином, фолатами и метионином, которая обычно корректирует метаболические и гематологические нарушения. Однако неврологические симптомы реагируют лишь частично, часто сохраняется серьезный неврологический дефект [7].

Дефицит глутаматформиминотрансферазы (ОММ 229100) – крайне редкое аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *FTCD*. Продуктом гена является фермент глутаматформиминотрансфераза. Это бифункциональный фермент, состоящий из формиминотрансферного (FT) и циклодезаминазного (CD) доменов. Домен FT переносит формиминогруппу от форминоглутамата на тетрагидрофолат с образованием глутаминовой кислоты и 5-формиминотетрагидрофолата, в то время как домен CD катализирует циклодезаминирование формиминогрупп с образованием N-5,10-метилтетрагидрофолата и аммиака [17]. Фермент экспрессируется только

в печени и в почках [16]. Клиническое значение данного расстройства, постоянным признаком которого является повышенная экскреция форминоглутамата (FIGLU), до сих пор неясно. В доступных источниках описано более 20 пациентов с дефицитом глутаматформиминотрансферазы [7, 16, 17] и выделено два различных фенотипа: тяжелая форма с умственной и физической отсталостью, мегалобластной анемией, аномальной электроэнцефалограммой, расширением желудочков головного мозга и атрофическими изменениями коры головного мозга; и более легкая форма без гематологических аномалий и умеренным отставанием в развитии, но с большей экскрецией FIGLU. При лабораторном исследовании концентрация фолатов в сыворотке крови нормальная или повышена, иногда отмечают гипергистидинемия, гипергистидинурию и гипометионинемия. Увеличенная экскреция FIGLU регистрируется постоянно или выявляется после нагрузки гистидином [16]. У некоторых пациентов выведение FIGLU уменьшалось после введения фолиевой кислоты, у других никакого эффекта от такой терапии не наблюдалось [7].

Другие наследственные нарушения метаболизма, проявляющиеся мегалобластной анемией

Причиной наследственной мегалобластной анемии также могут быть следующие нарушения метаболизма:

- нарушения транспорта тиамина – тиамин-зависимая мегалобластная анемия (ОММ 249270);
- дефекты синтеза пиримидинов – ороговая ацидурия (ОММ 258900);
- нарушения синтеза пуринов – синдром Леша – Нихана (ОММ 300322).

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (ОММ 249270) – крайне редкое аутомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное дефектами в гене *SLC19A2*. Этот ген является ответственным за синтез белка, расположенного на поверхности клеток и осуществляющего транспорт тиамина в клетки. Тиамин-зависимая мегалобластная анемия встречается в основном в странах, где распространены кровнородственные браки, и в изолированных сообществах. Описано примерно 50 семей, в которых было диагностировано данное заболевание [18]. Клинически тиамин-зависимая мегалобластная анемия характеризуется развитием мегалобластной анемии,

Таблица 1 Возрастная манифестация проявлений наследственных болезней обмена веществ и приобретенных состояний, проявляющихся мегалобластной анемией [16]

Заболевание		Возраст манифестации, месяцы		
		2–6	7–24	>24
Дефицит фолатов				
Недостаточное поступление	Недоношенность	+		
	С питанием (например, вскармливание козьим молоком)	+		
	Хронический гемолиз			+
Нарушения всасывания	Целиакия/спру			+
	Прием антиконвульсантов			+
	Врожденные	+		
Дефицит кобаламина				
Недостаточное поступление	Дефицит кобаламина у матери		+	
	С питанием			+
Нарушения всасывания	Ювенильная пернициозная анемия			+
	Врожденная мальабсорбция		+	+
	Врожденный дефицит внутреннего фактора		+	+
Нарушения транспорта	Дефицит транскобаламина II	+		
Дефекты внутриклеточного метаболизма кобаламина		+		
Другие нарушения метаболизма				
Тиамин-зависимая мегалобластная анемия				+
Оротовая ацидурия		+		
Синдром Леша – Нихана				+

прогрессирующей нейро-сенсорной тугоухости и сахарного диабета. Отмечают также атрофию зрительного нерва, патологию сердечно-сосудистой системы, неврологические нарушения. Заболевание может манифестировать у детей до 1 года или позже, вплоть до подросткового возраста. Специфических изменений биохимических показателей при этой патологии не описано. Лечение тиамин-зависимой мегалобластной анемии заключается в назначении тиамина в дозе 50–100 мг/сутки независимо от возраста в течение всей жизни. На фоне такой терапии у пациентов нормализуется кроветворение, снижается или полностью прекращается потребность в инсулине [25].

Оротовая ацидурия (ОММ 258900) возникает в результате мутаций гена *UMPS*, что ведет к дефициту активности бифункционального фермента, который превращает оротовую кислоту в уридин монофосфат [16]. Оротовая ацидурия наследуется аутосомно-рецессивно и проявляется в первые ме-

сяцы жизни мегалобластной анемией, задержкой физического и психического развития, иногда иммунодефицитом, врожденными пороками развития [19]. Специфическим признаком болезни, обнаруживаемым при лабораторном исследовании, является гиперсекреция оротовой кислоты, в некоторых случаях в виде кристаллов. Прогноз при оротовой ацидурии в большинстве случаев благоприятный – заместительная терапия триацетатом уридина эффективно устраняет анемию и повышенное выведение оротовой кислоты [19].

Синдром Леша – Нихана (ОММ 300322) – наиболее тяжелая форма дефицита гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы [14]. Дефицит этого фермента развивается в результате мутаций в гене *HPRT1*. Кроме синдрома Леша – Нихана в группу заболеваний, обусловленных дефектами гена *HPRT1*, включены также *HPRT1*-ассоциированная неврологическая дисфункция и *HPRT1*-ассоциированная гиперурикемия, имеющие менее тяжелые клинические проявления. Тип

наследования дефицита гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы – X-сцепленный рецессивный. Частота синдрома Леша – Нихана оценивается равной 1:380 000 [14]. Заболевание манифестирует в возрасте 3–6 месяцев. Характерными симптомами являются двигательные нарушения, напоминающие тяжелый детский церебральный паралич, умственная отсталость и аутоагрессивное поведение. Часто описывают судороги, нарушения глотания, дыхания, атрофию нефролитиаз, подагрический артрит. Макроцитарная анемия, рефрактерная к назначению витаминных препаратов, у пациентов наблюдается часто, но почти никогда не требует лечения [10]. При лабораторном исследовании выявляют гиперурикемию, гиперурикозурию. Решающими для верификации диагноза являются определение активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы в эритроцитах (остаточная активность фермента менее 2%) и мутаций в гене *HPRT1* [14].

Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных заболеваний, проявляющихся мегалобластными анемиями, по возрастной манифестации клинических проявлений и используемым лабораторно-диагностическим тестам представлена в таблицах 1 и 2.

Заключение

Нарушения кроветворения, обусловленные наследственными дефектами транспорта и обмена фолатов, являются редкими заболеваниями, в клинической картине которых, в отличие от приобретенной фолиеводефицитной анемии, доминирует неврологическая симптоматика. Диагностика этих состояний осложнена тем, что снижение концентрации фолатов в крови наблюдается только при нарушениях транспорта фолатов. При дефектах метаболизма фолатов выявляются лишь признаки нарушенного реметилирования: гипергомоцистеинемия и гипометионинемия. Измерение концентрации общего гомоцистеина является доступным тестом, выполнение которого показано всем пациентам с мегалобластной анемией, особенно в случаях, когда заболевание манифестирует в раннем возрасте и сочетается с признаками поражения нервной системы. Определение активности ферментов фолатного цикла, анализ комплементарных групп и некоторые другие тесты, предназначенные для диагности-

Таблица 2 Лабораторно-диагностические тесты в диагностике наследственных мегалобластных анемий

Заболевание	Лабораторные исследования							
	оГЦ* (плазма)	ММК (плазма, сыворотка, моча)	СЗ* (высушенные пятна крови)	Мет* (высушенные пятна крови)	фолаты (сыворотка)	общий витамин В12 (сыворотка)	специфический тест	молекулярный дефект
Врожденная мальабсорбция фолатов	N	N	N	N/L	L	N	Абсорбция фолатов при энтеральном введении	SLC46A1
Рецидивирующая фолат-зависимая мегалобластная анемия	H	N	N	N	N, L (эритроциты)	L	Нет	SLC19A1
Мегалобластная анемия вследствие дефицита активности дигидрофолатредуктазы	N	N	N	N	N, L (эритроциты, ликвор)	N	Активность дигидрофолатредуктазы в тканях (печень), культуре клеток	DHFR
Комбинированный иммунодефицит и мегалобластная анемия с/без гипергомоцистемии	H	N/H	N/H	N/L	N	N	Активность трифункционального фермента в ткани печени	MTHFD1
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия типа cbl G	H	N	N	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	MTR
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия типа cbl E	H	N	N	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	MTRR
Дефицит глутаматформиминотрансферазы	N	N	N	N	N	N	Экскреция форминимноглутамата	FTCD
Витамин-В12-дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора	H	H	H	N/L	N	L	Тест Шиллинга	CBLIF
Витамин-В12-дефицитная анемия вследствие избирательного нарушения всасывания витамина В12 с протеинурией	H	H	H	N/L	N	L	Тест Шиллинга	CUBN, AMN
Дефицит транскобаламина II	H	H	H	N/L	N	N, холотранскобаламин снижен	Концентрация транскобаламина II	TCN2
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cbl C	H	H	H	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	MMACHC
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cbl D	H	H	H	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	MMADHC
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cbl F	H	H	H	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	LMBRD1
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cbl J	H	H	H	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	ABCD4
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cbl X	H	H	H	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	HCFC1
Метилмалоновая ацидурии с гомоцистинурией, подобные типу cbl X	H	H	H	N/L	N	N	Анализ комплементарных групп	THAP11, ZNF143
Тиамин-зависимая мегалобластная анемия	N	N	N	N	N	N	Пробное лечение тиамин	SLC19A2
Оротовая ацидурия	N	N	N	N	N	N	Экскреция оротовой кислоты	UMP5
Синдром Леша – Нихана	N	N	N	N	N	N	Активность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы	HPRT1

Примечание: оГЦ – общий гомоцистеин, ММК – метилмалоновая кислота, СЗ – пропионилкарнитин, Мет – метионин, N – концентрация в пределах нормальных значений, L – концентрация снижена, H – концентрация повышена, * – исследование выполняется в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя».

ки таких ошибок метаболизма, как правило, слишком сложны для применения в клинической практике. Таким образом, сегодня решающая роль в установлении генетически детерминированных дефектов транспорта и обмена фолатов принадлежит молекулярно-генетическим исследованиям. Следует отметить, что лечение этих заболеваний, хотя и позволяет устранить нарушения кроветворения, нередко оказывается безуспешным в отношении коррекции неврологического дефекта. В связи с этим выявление мутаций, являющихся причиной заболевания, и проведение пренатальной диагностики составляют для родителей таких пациентов единственную возможность иметь в будущем здоровое потомство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М., 2001. – С.12–18.
2. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т. Лабораторная диагностика анемий. – Тверь, 2001. – С.46–53.
3. Руководство по гематологии / Под ред. акад. А.И. Воробьева. – М., 2002. – Т.1. – 280 с.
4. Светлицкая С.Г. // Медицина. – 2004. – №1. – С.32–34.
5. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. – М., 2013. – 448 с.
6. Banka S., Blom H.J., Walter J., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol.88. – P.216–225.
7. Baumgartner M.R. // *Pediatric Neurology. Part III.* – 2013. – P.1799–1810. doi: 10.1016/b978-0-444-59565-2.00049-6
8. Bidla G., Watkins D., Chery C., et al. // *Molec. Genet. Metab.* – 2020. – Vol.130. – P.179–182.
9. Burda P., Kuster A., Hjalmarson O., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2015. – Vol.38. – P.863–872.
10. Cakmakli H.F., Torres R.J., Menendez A., et al. // *Genet. Med.* – 2019. – Vol.21. – P.353–360.
11. Cario H., Smith D.E.C., Blom H., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol.88. – P.226–231.
12. Hereditary folate malabsorption [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-folate-malabsorption/#frequency>. – Дата доступа: 14.11.2020.
13. Huemer M., Diodato D., Schwahn B., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2017. – Vol.40. – P.21–48.
14. Jinnah H.A. // *HPRT1 Disorders* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/>. – Дата доступа: 14.11.2020.
15. Kronn D., Goldman I.D. // *Hereditary folate malabsorption* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1673/>. – Дата доступа: 14.11.2020.
16. Lanzkowsky Ph. // *Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Fifth Edition.* P.58–86. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: 10.1016/B978-0-12-375154-6.00004-5. – Дата доступа: 14.11.2020.
17. Majumdar R., Yori A., Rush P.W. // *Mol. Genet. Genomic Med.* – 2017. – Vol.5 (6). – P.795–799.
18. Oishi K., Diaz G. A. // *Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome.* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/>. – Дата доступа: 14.11.2020.
19. Orotic aciduria. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.omim.org/entry/258900?search=orotic%20acid&highlight=acid%20orotic>. – Дата доступа: 14.11.2020.
20. Qiu A., Jansen M., Sakaris A., et al. // *Cell.* – 2006. – Vol.127, N5. – P.917–928.
21. Ramakrishnan K.A., Pengelly R.J., Gao Y., et al. // *J. Allergy Clin. Immun. Pract.* – 2016. – Vol.4. – P.1160–1166.
22. Sloan J.L., Carrillo N., Adams D., et al. *Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism.* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/>. – Дата доступа: 14.11.2020.
23. Steele J.W., Kim S.E., Finnell R.H. // *Biochimie.* – 2020. – Vol.173. – P.27–32.
24. Svaton M.A., Skvarova Kramarzova K., Kanderova V., et al. // *Blood* – 2020. – Vol.135, N26. – P.2427–2431.
25. *Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome.* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.omim.org/entry/249270>. – Дата доступа: 14.11.2020.
26. van der Linden I.J., Afman L.A., Heil S.G., et al. // *Proc Nutr Soc.* – 2006. – Vol.65, N2. – P.204–215.
27. Watkins D., Schwartzentruber A., Ganesh J., et al. // *J. Med. Genet.* – 2011. – Vol.48. – P.590–592.
28. Zhao S.H., Min Y., Wang E., et al. // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol.284. – e4267–e4274.

Поступила 06.04.2021 г.

ЭТО ИНТЕРЕСНО ЗНАТЬ

M₄ ПОВЫШЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПУЛЬСА У ПОЖИЛЫХ – ПРЕДИКТОР ДЕМЕНЦИИ

Ожидается, что к 2051 году число людей, живущих с деменцией, достигнет 131 миллиона. Эффективного лечения деменции пока не разработано, поэтому основные усилия направлены на ее предупреждение или отложенное начало за счет работы с модифицируемыми факторами. Серьезный шаг в этом направлении сделали шведские ученые, выявившие независимую ассоциацию риска развития когнитивных расстройств с таким управляемым фактором, как частота сердечных сокращений (ЧСС).

Были известны данные, что высокая ЧСС связана с когнитивным снижением и деменцией у людей среднего возраста и у пациентов с ишемическим инсультом. Однако эта связь не была исследована в общей популяции пожилых людей. Следовало получить доказательства, является ли повышение ЧСС в состоянии покоя предиктором когнитивного снижения, независимо от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанных с ними факторов риска, обычно принимаемых во внимание.

Исследователи из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) изучили взаимосвязь ЧСС в состоянии покоя и

когнитивного снижения у 2174 пациентов 60 лет и старше. Исследование длилось с 2001 по 2016 год, исходно пациенты были когнитивно сохранены, уровень когнитивных функций оценивался в динамике по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Выяснилось, что ЧСС ≥ 80 ударов в минуту была связана с повышенным риском развития деменции (скорректированное соотношение рисков 1,55) по сравнению с участниками с ЧСС 60–69 ударов в минуту. При исключении участников с ССЗ ассоциация оставалась значимой. Авторы пришли к выводу, что ЧСС >80 ударов в минуту – независимый фактор риска когнитивного снижения.

Теперь необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов и изучения механизмов выявленной взаимосвязи ЧСС и когнитивных функций. Но игра стоит свеч: полученные доказательства могут инициировать появление новых превентивных стратегий в отношении когнитивного снижения в старших возрастных группах.

Источник: Газета «Неврология сегодня». – 2021. – №3–4.