

Информация для цитирования:

Поляков П.П., Занин С.А., Цирульникова С.В. КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ПИРУВАТКИНАЗЫ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 36-43.

Поляков П.П., Занин С.А., Цирульникова С.В.

Кубанский государственный медицинский университет,
г. Краснодар, Россия



КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ПИРУВАТКИНАЗЫ

Обзор посвящен дефициту пируваткиназы – самой распространенной наследственной гемолитической ферментопатии, обусловленной дефектом гликолиза. Рассматривается этиопатогенез заболевания, который лежит в основе клинических, лабораторных проявлений и принципов лечения дефицита пируваткиназы. Энергодефицит нарушает нормальную жизнедеятельность эритроцита, приводя к хроническому гемолизу и его последствиям (гемической гипоксии, экстрамедуллярному гемопоэзу, вторичному гемохроматозу, желчнокаменной болезни и пр.).

Эти последствия негативно сказываются на разных системах и органах, манифестируя, среди прочего, поражением нервной системы, печени, желез внутренней секреции, минерально-костными нарушениями. Помимо этого, недостаток пирувата и энергодефицит негативно влияет на эритробласты, что, по-видимому, объясняет симптомы неэффективного эритропоэза при дефиците пируваткиназы.

Ключевым лабораторным отражением главного звена патогенеза заболевания является снижение активности пируваткиназы. Изменения данного показателя, впрочем, могут быть обусловлены многочисленными конфаундерами и другими патологиями (например, мутацией гена KLF1). Воздействовать на ключевое звено патогенеза возможно при помощи аллостерического активатора пируваткиназы – митапивата. К важным направлениям патогенетического лечения относятся хелатирование железа и контроль уровня фолата. Крайней терапевтической мерой может быть спленэктомия, чреватая инфекционными и тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: дефицит пируваткиназы; гемолитическая анемия; экстрамедуллярный гемопоэз; вторичный гемохроматоз; спленэктомия; митапиват

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF PYRUVATE KINASE DEFICIENCY

Polyakov P.P., Zanin S.A., Tsiurulnikova S.V.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

In our review we discuss pyruvate kinase deficiency, which is the most prevalent hereditary hemolytic enzymopathy resulting from a glycolytic defect. This review examines the etiopathogenesis of the disease, which underlies the clinical, laboratory manifestations and therapeutic principles. Energy deficiency impairs the normal activity of the erythrocyte, leading to chronic hemolysis and its consequences, including hemic hypoxia, extramedullary hematopoiesis, secondary hemochromatosis, and gallstone disease.

These consequences have a deleterious impact on various systems and organs, manifesting as damage to the nervous system, liver, glands of internal secretion, and mineral and bone disorders. Furthermore, pyruvate deficiency and energy deficiency have an adverse impact on erythroblasts, which may elucidate the phenomenon of ineffective erythropoiesis observed in pyruvate kinase deficiency.

The most significant laboratory indicator of the key disease mechanism is a reduction in pyruvate kinase activity. However, this laboratory finding may be affected by a number of confounding factors and may potentially be caused by other disease, such as a KLF1 gene mutation. The allosteric activator of pyruvate kinase, mitapivate, can affect a key disease mechanism. Other therapeutic options include iron chelation and control of folate levels. Splenectomy, which is associated with significant risks of infection and thrombosis, may be considered as a last therapeutic option.

Key words: pyruvate kinase deficiency; hemolytic anemia; extramedullary hematopoiesis; secondary hemochromatosis; splenectomy; mitapivat

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Дефицит пируваткиназы (ДПК) обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией гена *PKLR* (на длинном плече первой хромосомы – 1q21), который кодирует два вида пируваткиназ (ПК): пируваткиназу-R (red blood cells – красные кровяные клетки) и пируваткиназу-L (liver – печень) [1-3]. Поражение печени вследствие биохимических aberrаций, вы-

званных мутацией, описано, но встречается редко, так как, во-первых, в гепатоцитах наблюдается резидуальная экспрессия гена (*PKM*), кодирующего другой вид пируваткиназы – ПК-M2, основное «место работы» которой – митотически активные клетки (в том числе эритробласты) [4-6]. Во-вторых, гепатоцит, в отличие от эритроцита, имеет ядро и аппарат транскрипции/трансляции, следовательно,

может количественно регулировать синтез белка. Впрочем, поражение печени при ДПК — важная проблема, но связана она с другими механизмами (будет обсуждаться ниже): вторичным гемохроматозом, экстрамедуллярным гемопоэзом, холестаазом.

Гетерозиготность, как правило, не проявляется, за исключением случаев компаундной гетерозиготности, которая может клинически манифестировать. Высокая вариабельность проявлений связана с большим разнообразием мутаций, поэтому симптомы могут варьировать от субклинических до очень тяжелых, требующих трансфузий и/или спленэктомии [3].

Пируваткиназа катализирует последнюю реакцию гликолиза: превращение фосфоенолпирувата в пируват. Мутация приводит к гипофункции энзима, снижая его активность более чем на 75% [1, 3]. Данная поломка влечет за собой как минимум два следствия. Первое — увеличение концентрации «высележащих» продуктов гликолиза, среди которых 1,3-дифосфоглицерат. Так как основной путь его превращения частично заблокирован, ему приходится «идти в обход», а именно переходить в 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Данная реакция происходит и в здоровом эритроците (шунт Рапопорта-Люберинг) и имеет физиологическое значение, регулируя средство гемоглобина (HGB) к кислороду. При ДПК количество 2,3-ДФГ избыточно, что понижает данное средство. Вероятно, это играет положительную роль, так как HGB лучше отдает кислород тканям и гемическая гипоксия несколько компенсируется. Второе следствие — энергодефицит, так как описанная выше реакция сопряжена с субстратным фосфорилированием АДФ. Эритроциту сложно поддерживать энергозависимые процессы, в том числе работу трансмембранного ионного транспорта и динамические перестройки цитоскелета (например, АТФ-зависимое взаимодействие белка полосы 4.1 с гликофоринном С) [3, 7]. В результате нарушается деформируемость эритроцита и реология крови (что свойственно в большей или меньшей степени большинству наследственных гемолитических анемий). Это влечет за собой, как минимум, два патогенетических следствия: внесосудистый гемолиз (эритроцитам трудно проходить два селезеночных «фильтра») и ухудшение микроциркуляции во всем организме (ишемия, тромбоз и пр.) [1-3].

Хронический гемолиз, помимо анемии, манифестирует надпеченочной желтухой, спленомегалией (так как преобладает внесосудистый гемолиз), повышением уровня билирубина в желчи, нарушением ее физико-химических свойств и образованием желчных камней [3, 4, 6].

Костный мозг, пытаясь восполнить потерю вследствие гемолиза, усиливает и ускоряет «выпуск» ретикулоцитов. Однако, мутация *PKM* вредит также и костному мозгу, хотя точные механизмы этого не ясны. Очевидная гипотеза состоит в том, что пируваткиназа требуется всем клеткам, в том числе эритробластам. Как и у всех молодых/

низкодифференцированных клеток, у «ранних» бластов работает не ПК-R/ПК-L, а ПК-M2, но по мере созревания ее замещает ПК-R. В бластах есть митохондрии, поэтому пируват требуется здесь еще и для «пополнения» цикла Кребса новыми атомами углерода (анаплаероз). Недостаток пирувата ведет к использованию с этой целью других веществ, в частности глутамата. Но в таком случае глутамата недостает для синтеза глутатиона, который среди прочего является кофактором антиоксидантных ферментов (e.g. глутатионпероксидазы). Свободнорадикальное окисление усиливается и приводит к нарушению редокс-сигналинга, окислительным модификациям протеинов, абберациям митофагии (нуждающейся в глутатионпероксидазе-4) и прочим следствиям, вплоть до необратимого повреждения внутриклеточных структур [8, 9]. В конечном итоге запускаются программы клеточной гибели (апоптоз, некроптоз, ферроптоз и др.) [8].

Так или иначе, дисфункция костного мозга (или неэффективный эритропоэз) обнаруживается при ДПК и может проявляться характерными клиническими признаками [3-6]. К ним относятся, во-первых, признаки перегрузки железом. Стереотипическая реакция костного мозга на неэффективный эритропоэз (любого происхождения) — секреция эритроферрона, который, воздействуя на синтез гепцидина, усиливает всасывание железа в кишке [10]. В дополнение к этому вторичный гемохроматоз усугубляют трансфузии. Обсервационные исследования показывают, что около 80% пациентов нуждались в трансфузии как минимум один раз в жизни, и почти половине пациентов требуются повторные трансфузии. Более трети (до двух третей) пациентов имеют признаки гемохроматоза, в том числе велика доля не ассоциированной с трансфузиями перегрузки железом [3].

Второе негативное следствие, как гемолиза, так и неэффективного производства эритроцитов костным мозгом, — это экстрамедуллярный гемопоэз [3]. В самых разных органах формируются очаги кроветворения, пытающиеся восполнить недостаток красных кровяных телец. Это может привести, во-первых, к увеличению объема ткани, компрессии соседних структур или обтурации полого органа. Например, сдавление внутрипеченочных желчных протоков, ведущее к холестазу, кишечная непроходимость или неврологические симптомы из-за паравертебральной плюс ткани [11-13]. Во-вторых, «непрофессиональная» ткань, занимающаяся кроветворением, дополнительно перегружается железом, так как не приспособлена для работы с большими его количествами (это еще один механизм вторичного гемохроматоза).

ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Описанные выше проблемы (анемия, другие последствия гемолиза, неэффективный эритропоэз, экстрамедуллярное кроветворение, вторичный гемохроматоз) манифестируют разнообразными комбинациями симптомов в спектре от легких до тяже-

лых, требующих трансфузий или спленэктомии [3]. Анемический синдром характеризуется слабостью, утомляемостью, бледностью кожи и слизистых, ортостатической гипотензией, функциональными шумами и т.д. Согласно результатам мета-анализа Marn H., Critchley J.A. [14], чувствительность клинических признаков анемии составляет 52% (95% доверительный интервал от 36% до 67%), специфичность – 75% (доверительный интервал от 56% до 88%).

Хронический гемолиз проявляется спленомегалией (до 80% пациентов с ДПК), желтухой. Пигментные камни к 18 годам обнаруживаются у 60% пациентов [3]. Желчнокаменная болезнь может быть первой манифестацией наследственного гемолиза, в том числе у пожилого пациента. Холестаз – это одно из объяснений большой распространенности цирроза печени у пациентов с ДПК (более 5% у взрослых) [3-6]. Другие потенциальные механизмы – гемохроматоз, гемическая гипоксия, негативный эффект собственно мутации *PKLR*.

По-видимому, вторичным гемохроматозом во многом объясняется эндокринопатия у 15% взрослых пациентов. Негативное влияние перегрузки железом и других механизмов патогенеза ДПК на сердце мало изучено. По данным Boscoe A.N. et al. [15], ДПК не ассоциирован с большим, чем в контрольной группе, риском развития хронической сердечной недостаточности в течение 8-летнего периода.

До 10% взрослых и около 2% детей с ДПК имеют признаки экстремедуллярного гемопоэза, например, связанные с компрессиями (см. выше). Дерматологически данная проблема может манифестировать (редко) синдромом «черничного кекса» (очаги экстремедуллярного гемопоэза в коже).

Встречаются признаки нарушенной реологии и циркуляции: язвы (5% у взрослых), непропорциональная тяжести анемии одышка, которая может сигнализировать о легочной гипертензии (5% у взрослых). Сюда же можно отнести повышенный риск тромбозов, который возрастает еще больше при тромбоцитозе вследствие спленэктомии [3-6].

Остеопения, характерная для трети пациентов, чревата риском переломов. Ее механизм не вполне понятен, предполагается роль неэффективного эритропоэза и гиперплазии красного ростка, гемохроматоза, эндокринопатии и т.д. [16].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Снижение концентрации HGB, которое может не соответствовать тяжести симптомов (см. выше). Как и для многих гемолитических анемий, для ДПК характерен ретикулоцитоз, который, однако, может сменяться гипорегенерацией вследствие ряда причин. Один из примеров – истощение фолата (который интенсивно тратится на компенсаторный гемопоэз), также называемое мегалобластный криз. Две ведущие причины этого – алкоголь и нарушенное всасывание, которое также может вести к дефици-

там железа, рибофлавина, В12, меди (тоже манифестирующим гипорегенераторной анемией) [17]. Измерение плазменной концентрации фолата на фоне гемолиза может давать ложные результаты, однако подробно эта проблема не изучена [18].

Второй важный пример – апластический криз, связанный с поражением костного мозга парвовирусом В19 (реже другими микробами: пневмококком, сальмонеллой, вирусом Эпштейна-Барр) [3]. В большинстве случаев это обратимая проблема, требующая поддерживающего лечения. Редко апластический криз может осложниться некрозом костного мозга (авторам не известны опубликованные случаи этого осложнения при ДПК). Помимо этого, парвовирусная инфекция способна индуцировать вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [19].

Оценка относительного содержания ретикулоцитов может вводить в заблуждение, так как данный процент может быть ложно завышен на фоне эритропении. Например, 2 ретикулоцита среди 200 красных кровяных телец – это 1%, а те же самые 2 ретикулоцита среди 20 красных кровяных телец – 10% (абсолютное значение в обоих случаях одинаково). Поэтому для оценки ретикулоцитоза следует использовать ретикулоцитарный индекс (поправку на гематокрит) или абсолютное число ретикулоцитов. Для ДПК характерна низкая доля незрелых ретикулоцитов по отношению к общему их содержанию (RET/IRF), что может отражать костномозговую дисфункцию, обсуждавшуюся выше [20].

Объем эритроцитов (MCV) – нормальный или повышенный (за счет ретикулоцитов, которые больше по размеру) [3]. Макроцитоз может отражать истощение запаса фолата. Снижена доля самых мелких эритроцитов (MicroR или MicroRBC; менее 60 фл), в отличие, скажем, от наследственного сфероцитоза, для которого характерно обратное. Соотношение MicroR к доле самых гипохромных элементов (Hуро-He), содержащих менее 17 пг HGB, также снижено. По данным Вобье et al. [20], комбинация следующих лабораторных показателей: абсолютного числа ретикулоцитов > 150 тысяч в микролитре, RET/IRF > 9,5, MicroR < 5,5%, MicroR/Hуро-He < 6, – обладает чувствительностью 100% и специфичностью 96%.

Мазок крови не имеет решающего значения для диагностики ДПК. Могут обнаруживаться эхиоциты, полихромазия, признаки экстремедуллярного эритропоэза (дакриоциты) [21]. Мазок полезен для дифференциального диагноза, в первую очередь, с микроангиопатическим гемолизом, манифестирующим шистоцитозом [22]. Истощение фолата может проявляться появлением макрооалоцитоза и гиперсегментированных нейтрофилов (> 5 сегментов ядра) в мазке [17].

Биохимические маркеры ДПК аналогичны таковым при прочих видах гемолиза – повышение прямого билирубина, ЛДГ (может быть не выражено), снижение гаптоглобина (также может быть незначительным, так как гемолиз при ДПК преимущественно внесосудистый, вклад внесосудистого

компонента меньше). Изменения этих показателей могут быть вызваны многочисленными другими причинами, например, синдромами Жильбера, Криглера-Наджара, Люси-Дрисколл (для непрямого билирубина), цитоллизом, в том числе при дефиците витаминов В12 и В9 (для ЛДГ), плохим нутритивным статусом, печеночной недостаточностью, гемодилюцией (для гаптоглобина) и т.д. [23].

Проба Кумбса – отрицательна (неиммунный гемолиз). Измерение уровня СО (прямо зависящего от активности гемоксигеназы, то есть от катаболизма гема) в выдыхаемом воздухе может быть быстрым неинвазивным способом оценки гемолиза. Впрочем, повлиять на этот уровень могут кровотечения, гематомы (также источник распадающегося гема), курение, загрязнение поллютантами. Обсуждается, среди прочего, использование этого метода в перинатологии для начальных этапов дифференциальной диагностики гемолитической болезни новорожденных [23].

Для верификации диагноза используется спектрофотометрическая оценка активности пируваткиназы. Многочисленные конфаундеры оказывают влияние на результат. Это могут быть ошибки преаналитического этапа, например, время транспортировки/хранения, неполное удаление тромбоцитов и лейкоцитов (которые экспрессируют РКМ) или фруктозо-1,6-дифосфата (связывается с С-доменом ПК и аллостерически регулирует ее работу) из пробы [24]. Также могут повлиять возраст пациента (поэтому параллельно оценивается активность других ферментов, *e.g.* гексокиназы), выраженный ретикулоцитоз, недавние трансфузии (в предшествующие 90-120 дней; впрочем, ряд авторов предполагает, что после 50 дней вклад донорских эритроцитов в активность ПК составляет только 6-12%) и другие факторы [24].

Описаны случаи ДПК, диагностированного молекулярно-биологическими методами, с нормальной активностью фермента *in vitro* [2, 24]. Наконец, причиной снижения активности фермента может быть другая болезнь. Относительно недавно описанная группа заболеваний, связанных с дисфункцией фактора транскрипции KLF1 (Krüppel-like factor), может объяснить многие случаи криптогенных наследственных гемолитических анемий. Данный фактор регулирует продукцию многочисленных белков, необходимых для нормального эритропоэза, в том числе пируваткиназы [25].

Другой аналогичный пример транскрипционного регулятора эритропоэза – GATA1, который также регулирует производство фермента [26]. Активность пируваткиназы не коррелирует с клиническими проявлениями, поэтому не может быть использована как предиктор прогноза или инструмент стратификации тяжести заболевания [5]. Упрощенная версия теста с использованием гемолизата (без удаления тромбоцитов, лейкоцитов, фруктозо-1,6-дифосфата и оценки сродства к субстрату/константы Михаэлиса на преаналитическом этапе) может быть полезна для постановки диагноза, но негативный результат не

позволяет исключить наличие заболевания. Молекулярно-биологическое исследование помогает выявить мутацию [1, 5, 24].

Хронический гемолиз, как фоновое состояние, может сказаться на результатах разных лабораторных исследований. Например, результаты измерения гликированного гемоглобина могут быть искажены анемией, гипербилирубинемией и трансфузиями [27].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОГО ГЕМОХРОМАТОЗА

Концентрация ферритина более 1000 нг/мл является «классическим» пороговым уровнем диагностики вторичного гемохроматоза, имеющим 100% специфичность. Однако обсуждается недостаточная чувствительность данного порога (около 50%) и предлагается значение 500 нг/мл (чувствительность 90%) [5, 28]. При наличии лабораторных признаков перегрузки железом или при наличии трансфузий пациенту показана магнитно-резонансная томография печени (T2*-взвешенное изображение). Обсуждается также проведение МРТ у всех пациентов, согласных на процедуру без седации [5, 28].

Критерием перегрузки некоторые авторы называют содержание железа (LIC – liver iron concentration) в сухом остатке печени, превышающее 3 мг/г (критерий «перекочевал» из подходов к диагностике и лечению талассемии) [28]. Превышение порога 5 мг/г (независимо от трансфузий) международные эксперты приводят в качестве показания для хелатирующей терапии [5]. При превышении порога 7 мг/г показана визуализация сердца также с целью обнаружения перегрузки железом (в качестве порога приводится значение T2* менее 20 мс) [5]. Денситометрия и измерение концентрации витамина D предлагается для мониторинга минерально-костного обмена у пациентов с ДПК [5].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Заболевание является наследственным и может манифестировать с раннего возраста (хотя клиническая вариабельность высока, и желчнокаменная болезнь может быть первой манифестацией хронического гемолиза в пожилом возрасте). Поэтому в первую очередь дифференциальная диагностика проводится с другими наследственными причинами гемолиза. Как указывают эксперты международного консенсуса (2024 г.), ДПК является диагнозом исключения, который устанавливают при отсутствии данных заболеваний [5]. Наследственный гемолиз традиционно делят на ферментопатии (*e.g.* дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД), глюкозо-6-фосфат изомеразы, фосфофруктокиназы, 5-нуклеотидазы), мембранопатии (*e.g.* наследственный сфероцитоз (НС)), гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия). Как было указано выше, этот список следует дополнить патологиями регуляторных

белков (ATRX, KLF1, GATA1). Также наследственный характер имеют тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), ряд атипичных вариантов гемолитико-уремического синдрома (ГУС) [29].

Отличия от ДПК могут быть связаны с типом наследования, например дефицит Г6ФД наследуется Х-сцеплено доминантно (нередко заболевание ошибочно относят к Х-сцепленному рецессивному типу), большинство видов НС – аутосомно-доминантные (е.г. при поломке спектрина) и т.д. [30]. Сбор лекарственного анамнеза может помочь в диагностике дефицита Г6ФД. Дефицит пируваткиназы, в отличие от многих наследственных гемолизозов, географически не сопряжен с регионами, в которых распространена малярия. Некоторым наследственным гемолитическим анемиям свойственны характерные внешние признаки, например, синдрому делеции 8p11.2 (лицевой дизморфизм, микрогнатия, деформация ушей, арочное небо, короткие и широкие большие пальцы ног), который манифестирует сфероцитарным гемолизом (вследствие выпадения гена анкирина), поражением нервной системы и пр. [31].

Полезную информацию могут предоставить эритроцитарные индексы. Так, повышение МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration) характерно для НС (а также для пикноцитоза новорожденных, аутоиммунной гемолитической анемии, гипосомлярных состояний и др.) [32, 33]. Впрочем, показатель может быть ложно завышенным (что следует подозревать при значениях более 42%) при избытке ЭДТА, липемии, агглютинации, лейкоцитозе, желтухе, внутрисосудистом гемолизе [33]. Также для НС характерны сниженный объем эритроцитов и ретикулоцитов (MRV менее 95 фл), высокая доля эритроцитов объемом менее 60 фл (показатель MicroR) и повышенное соотношение MicroR/Нуро-He [20]. Некоторые автоматические анализаторы умеют помещать эритроциты в гипотонический раствор для оценки их осмотической резистентности (нормальна при ДПК, снижена при НС и многих других заболеваниях), оценивая показатель MSCV (mean sphered corpuscular volume), который снижается при НС, становясь меньше, чем MCV [33].

В мазке можно обнаружить характерные изменения, например, шистоциты при ГУС и ТТП, сфероциты при НС, тельца Гейнца и дегмациты при дефиците Г6ФД и т.д. Помимо наследственных гемолитических анемий, в круг дифференциальных диагнозов следует включить другие наследственные анемии. Например, врожденные дизэритропоэтические анемии проявляются желтухой, спленомегалией, неспецифическим мазком крови, однако характерной является гипорегенерация [3, 4, 29].

Кроме наследственных, следует рассмотреть ряд приобретенных причин гемолиза. Иммунные гемолитические анемии характеризуются положительной пробой Кумбса. Однако на результат теста могут повлиять разнообразные факторы, способствующие ложноотрицательным (ошибки преаналитического

этапа, массивный гемолиз, IgA/IgM-ассоциированный гемолиз и пр.) или ложноположительным результатам (технические ошибки, антифосфолипидный синдром, гипергаммаглобулинемия, введение внутривенного Ig и пр.) [29, 34].

Из неиммунных наибольшую опасность, возможно, представляют микроангиопатические гемолитические анемии, например ГУС и приобретенная ТТП. В мазке крови при этом обнаруживаются шистоциты, а проявления как правило имеют тяжелый, системный характер. Гемолиз в этих ситуациях преимущественно внутрисосудистый. Для этого вида гемолиза характерны более выраженный риск острого канальцевого некроза, снижение гаптоглобина, симптомы нарушения микроциркуляции (боль, легочная гипертензия), риск тромбозов, особенно при хроническом внутрисосудистом гемолизе. Таковой, например, лежит в основе проявлений пароксизмальной ночной гемоглобинурии (боли в животе, груди, повышенный риск тромбозов, например синдромом Бадда-Киари) [29, 35].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Главным звеном патогенеза заболевания является гипофункция пируваткиназы, на которую можно повлиять путем стимуляции фермента. На данную фармакодинамическую мишень воздействует митапиват – первый в своем классе препарат, аллостерически активирующий пируваткиназу [3, 36]. Он повышает активность фермента в 1,3-3,4 раза и количество АТФ в 1,3-2,4 раза. Клинические испытания показывают благоприятное влияние на проявления болезни и хорошую переносимость. Препарат, по-видимому, ингибирует ароматазную активность и может оказывать влияние на концентрацию половых гормонов (клиническое значение этого не ясно).

Среди побочных эффектов гиперурикемия, гипертриглицеридемия, гипертензия, брадикардия, аритмии и др. Препарат имеет сложную фармакокинетику, например, инактивируется CYP3A4 изоформой микросомальных цитохромов и сам является индуктором CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 [36]. Митапиват и другие разрабатываемые представители группы испытываются также для лечения других наследственных гемолитических анемий (наследственного сфероцитоза, талассемий), врожденных дисэритропоэтических анемий [36].

Патогенетическое лечение перегрузки железом включает хелатирование железа препаратами для парентерального (дефероксамин) или перорального (деферипрон, деферазирокс) применения [3]. Хелатирующая терапия требует подбора дозы (е.г. в зависимости от значений ферритина, T2*, объема трансфузий с использованием формулы ROIL (Rate of iron loading) и др.) и мониторинга потенциальных побочных эффектов (ухудшение слуха, зрения, печеночная дисфункция, цитопения, дефицит цинка, повышение риска иерсиниоза, мукоморикоза, инфекции *Vibrio vulnificus* и др.) [37].

Костномозговая гиперрегенерация любого генеза чревата истощением запасов фолата, поэтому поддерживающая терапия может применяться в зависимости от клинического контекста. Клиницисту следует иметь особую настороженность в ситуациях, дополнительно предрасполагающих к недостатку фолата: при употреблении алкоголя, мальабсорбции (например, после бариатрической операции), печеночной недостаточности (печень депонирует витамин B9) [38].

В качестве крайней меры может быть проведена спленэктомия. Однако, у заметной доли пациентов клинического улучшения достичь не удастся. Некоторые предикторы успеха подобного вмешательства – высокий уровень HGB, низкое содержание билирубина и миссенс-мутация *PKRL* [5]. Сама же спленэктомия повышает риски жизнеугрожающих осложнений, в первую очередь инфекций. Селезенка выполняет «экссклюзивную» функцию уничтожения инкапсулированных бактерий, попавших в кровь: пневмококка, гемофильной палочки, менингококка. Таким образом, клиницисту необходимо следить за вакцинацией против этих возбудителей, а также против гриппа [39, 40]. Дискутабельными являются вопросы о вакцинации против гемофильной палочки у взрослых и о постоянном или периодическом приеме антибиотиков [39].

Также актуально повышает риски жизнеугрожающих бордетеллеза (инфекционный эндокардит вследствие *Bordetella holmesii*), малярии, бабезиоза, раневых инфекций после укуса животных (вследствие *Capnocytophaga canimorsus* и *Capnocytophaga cynodegmi*) [41].

Пациента следует информировать о поездках в регионы, где распространена малярия, об использовании репеллентов, закрытой одежды и прочих мер защиты от иксодовых клещей (переносчик бабезиоза) в сельскохозяйственных и природных биотопах, необходимости быстрой медицинской помощи при укусах животных. Также следует дать рекомендации о ношении предупредительных браслетов и карточек.

Вторая серьезная группа осложнений спленэктомии – повышение риска тромбоза, предположительно связанного с тромбоцитозом после нее (а также другими факторами: послеоперационным стазом в селезеночных венах, тромбоцитопатией). Важность дифференциальной диагностики здесь велика еще и потому, что спленэктомия противопоказана при некоторых наследственных гемолитических анемиях (наследственные стоматоцитозы, ксероцитоз), так как риск тромбоза очень высок [41].

Также спленэктомия нарушает нормальное взаимодействие между селезенкой и сердечно-сосудистой системой (кардиоселезеночная ось) и способствует дислипидимии и атерогенезу [42]. Об эффективности частичной спленэктомии при ДПК трудно судить из-за недостатка информации, единичные клинические наблюдения предполагают скорее недостаточную эффективность подхода [43]. Пациенту следует изложить возможность проведения холецистэктомии вместе с удалением селезенки [5]. Продолжается изучение эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии/редактирования генома при ДПК [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит пируваткиназы представляет собой наиболее распространенный вариант наследственной гемолитической ферментопатии, обусловленной дефектом гликолиза. Данную нозологию следует учитывать при дифференциальной диагностике гемолиза, так как заболевание чревато разнообразными осложнениями, и нередко пациентам требуются активное наблюдение и комплексная терапия.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bovt EA, Koleva LD, Chernyak EA, Prudinnik DS, Ataullakhanov FI, Smetanina NS, Sinauridze EI. Pyruvate kinase deficiency and nonspherocytic hemolytic anemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19(3): 121-130. Russian (Бовт Е.А., Колева Л.Д., Черняк Е.А., Прудинник Д.С., Атауллаханов Ф.И., Сметанина Н.С., Синауридзе Е.И. Дефицит пируваткиназы и несфероцитарная гемолитическая анемия // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 121-130.) doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-121-130
2. Bankole AV, Chernyak EA. Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020; 7(2): 86-93. Russian (Банколе А.В., Черняк Е.А. Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020. Т. 7, № 2. С. 86-93.) doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-86-93
3. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020; 136(11): 1241-1249. doi: 10.1182/blood.2019000945
4. Fattizzo B, Cavallaro F, Marcello APM, Vercellati C, Barcellini W. Pyruvate Kinase Deficiency: Current Challenges and Future Prospects. *J Blood Med*. 2022; 13: 461-471. doi: 10.2147/JBM.S353907
5. Al-Samkari H, Shehata N, Lang-Robertson K, Bianchi P, Glenthøj A, Sheth S, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. *Lancet Haematol*. 2024; 11(3): e228-e239. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00377-0

6. Luke N, Hillier K, Al-Samkari H, Grace RF. Updates and advances in pyruvate kinase deficiency. *Trends Mol Med.* 2023; 29(5): 406-418. doi: 10.1016/j.molmed.2023.02.005
7. Rodríguez-García R, López-Montero I, Mell M, Egea G, Gov NS, Monroy F. Direct Cytoskeleton Forces Cause Membrane Softening in Red Blood Cells. *Biophys J.* 2015; 108(12): 2794-806. doi: 10.1016/j.bpj.2015.05.005 Erratum in: *Biophys J.* 2016; 111(5): 1101. doi: 10.1016/j.bpj.2016.08.022
8. van Vuren AJ, van Beers EJ, van Wijk R. A Proposed Concept for Defective Mitophagy Leading to Late Stage Ineffective Erythropoiesis in Pyruvate Kinase Deficiency. *Front Physiol.* 2021; 11: 609103. doi: 10.3389/fphys.2020.609103
9. Sies H, Mailloux RJ, Jakob U. Fundamentals of redox regulation in biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024; 25(9): 701-719. doi: 10.1038/s41580-024-00730-2
10. Babitt JL. Erythroferrone in iron regulation and beyond. *Blood.* 2022; 139(3): 319-321. doi: 10.1182/blood.2021014326
11. Kamran S, Al-Obaidi A, Al-Khazraji Y, Alderson J, Reddy PS. Obstructive Jaundice Secondary to Extramedullary Hematopoiesis. *Cureus.* 2021; 13(9): e17927. doi: 10.7759/cureus.17927
12. Agaisse T, Thomson C, Balmaceno-Criss M, McCluskey L, Diebo BG, Kuris E, Daniels AH. Acute spinal cord compression in the setting of chronic extramedullary hematopoiesis of the thoracic spine. *N Am Spine Soc J.* 2023; 15: 100260. doi: 10.1016/j.xnsj.2023.100260
13. Cailleteau A, Agbetsivi K, Guimas V, Supiot S, Ollivier L. Extramedullary hematopoiesis causing spinal cord compression in polycythemia vera: A case report and literature review. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022; 38: 43-46. doi: 10.1016/j.ctro.2022.09.009
14. Marn H, Critchley JA. Accuracy of the WHO Haemoglobin Colour Scale for the diagnosis of anaemia in primary health care settings in low-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2016; 4(4): e251-265. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00005-X
15. Boscoe AN, Yan Y, Hedgeman E, van Beers EJ, Al-Samkari H, Barcellini W, et al. Comorbidities and complications in adults with pyruvate kinase deficiency. *Eur J Haematol.* 2021; 106(4): 484-492. doi: 10.1111/ejh.13572
16. Al-Samkari H, Grace RF, Glenthøj A, Andres O, Barcellini W, Galacteros F, et al. Bone mineral density in adult patients with pyruvate kinase deficiency on long-term mitapivat treatment. *Haematologica.* 2024; 109(3): 963-967. doi: 10.3324/haematol.2023.282884
17. Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lockhart E, Foucar K. How I investigate acquired megaloblastic anemia. *Int J Lab Hematol.* 2022; 44(2): 236-247. doi: 10.1111/ijlh.13789
18. Minović I, Dikkeschei LD, Vos MJ, Kootstra-Ros JE. Interpretation of Folate Results in Hemolytic Plasma Samples: A Practical Approach. *Ann Lab Med.* 2021; 41(5): 485-488. doi: 10.3343/alm.2021.41.5.485
19. Shakeel A, Fowajuh R, Ajemian AG. Investigating the relationship between pyruvate kinase deficiency and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2024; 166(4): A2056-A2057 doi: 10.1016/j.chest.2024.06.1273
20. Bobée V, Daliphard S, Schrapp A, Lahary A. Screening of hereditary spherocytosis and pyruvate kinase deficiency by automated blood count using erythrocytic and reticulocytic parameters. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(6): 697-703. doi: 10.1111/ijlh.12906
21. Gütgemann I, Heimpel H, Nebe C. Significance of teardrop cells in peripheral blood smears. *Laboratoriums Medizin.* 2014; 38(s1): 000010151520140005. doi: 10.1515/labmed-2014-0005
22. Abou-Ismaïl MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 6(3): e12708. doi: 10.1002/rth2.12708
23. Osborne J, Sobh M, Trudel G. Carbon monoxide as a clinical marker of hemolysis. *Am J Hematol.* 2023; 98(7): 1127-1159. doi: 10.1002/ajh.26958
24. Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol.* 2019; 94(1): 149-161. doi: 10.1002/ajh.25325
25. Perkins A, Xu X, Higgs DR, Patrinos GP, Arnaud L, Bieker JJ, Philipson S; KLF1 Consensus Workgroup. Krüppeling erythropoiesis: an unexpected broad spectrum of human red blood cell disorders due to KLF1 variants. *Blood.* 2016; 127(15): 1856-1862. doi: 10.1182/blood-2016-01-694331
26. Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, et al. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. *Blood.* 2022; 139(16): 2534-2546. doi: 10.1182/blood.2021013753
27. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med.* 2014; 29(2): 388-394. doi: 10.1007/s11606-013-2595-x
28. van Beers EJ, van Straaten S, Morton DH, Barcellini W, Eber SW, Glader B, et al. Prevalence and management of iron overload in pyruvate kinase deficiency: report from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Haematologica.* 2019; 104(2): e51-e53. doi: 10.3324/haematol.2018.196295
29. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018; 98(6): 354-361.
30. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood.* 2020; 136(11): 1225-1240. doi: 10.1182/blood.2019000944
31. Cao C, Wang X, Zhao X. Early-Onset Diabetes Mellitus in Chromosome 8p11.2 Deletion Syndrome Combined With Becker Muscular Dystrophy – A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 914863. doi: 10.3389/fendo.2022.914863
32. Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35(12): e24034. doi: 10.1002/jcla.24034

33. Doig K, Zhang B. A Methodical Approach to Interpreting the Red Blood Cell Parameters of the Complete Blood Count. *American Society for Clinical Laboratory Scienc.* 2017; 30(3): 173-185; doi: 10.29074/ascls.30.3.173
34. Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141(2): 305-310. doi: 10.5858/arpa.2015-0444-RS
35. Savchenko VG, Lukina EA, Mikhaylova EA, Tsvetaeva NV, Latyshev VD, Lukina KA, et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2022; 67(3): 426-439. Russian (Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А., Цветаева Н.В., Латышев В.Д., Лукина К.А., и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией //Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67, № 3. С. 426-439.) doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
36. Zhuang-Yan A, Shirley M. Mitapivat: A Review in Pyruvate Kinase Deficiency in Adults. *Drugs.* 2023; 83(17): 1613-1620. doi: 10.1007/s40265-023-01961-x
37. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol.* 2022; 196(2): 336-350. doi: 10.1111/bjh.17839
38. Gasmi A, Björklund G, Mujawdiya PK, Semenova Y, Peana M, Dosa A, et al. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery. *Eur J Nutr.* 2022; 61(1): 55-67. doi: 10.1007/s00394-021-02619-8
39. Ladhani SN, Fernandes S, Garg M, Borrow R, de Lusignan S, Bolton-Maggs PHB; BSH Guidelines Committee. Prevention and treatment of infection in patients with an absent or hypofunctional spleen: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2024; 204(5): 1672-1686. doi: 10.1111/bjh.19361
40. Firsova VN, Burlutskaya AV, Sharova EV. Experience of immunization of children in Krasnodar krai with hereditary hemolytic anemias. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; (4): 139-145. Russian (Фирсова В.Н., Бурлуцкая А.В., Шарова Е.В. Опыт иммунизации детей Краснодарского края с наследственными гемолитическими анемиями //Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 4. С. 139-145.) doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-139-145
41. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica.* 2017; 102(8): 1304-1313. doi: 10.3324/haematol.2016.161166
42. Fernández-García V, González-Ramos S, Martín-Sanz P, Castrillo A, Boscá L. Contribution of Extramedullary Hematopoiesis to Atherosclerosis. The Spleen as a Neglected Hub of Inflammatory Cells. *Front Immunol.* 2020; 11: 586527. doi: 10.3389/fimmu.2020.586527
43. Sandoval C, Stringel G, Weisberger J, Jayabose S. Failure of partial splenectomy to ameliorate the anemia of pyruvate kinase deficiency. *J Pediatr Surg.* 1997; 32(4): 641-642. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90729-6

Сведения об авторе:

ПОЛЯКОВ Павел Павлович, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия. E-mail: palpal2.p@yandex.ru
 ЗАНИН Сергей Александрович, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.
 E-mail: zanin77@mail.ru
 ЦИРУЛЬНИКОВА Софья Владимировна, студент, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия. E-mail: sofats2506@gmail.ru

Information about author:

POLYAKOV Pavel Pavlovich, candidate of medical sciences, assistant of the department of general and clinical pathological physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: palpal2.p@yandex.ru
 ZANIN Sergey Aleksandrovich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of general and clinical pathological physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
 E-mail: zanin77@mail.ru
 TSIRULNIKOVA Sofia Vladimirovna, Student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: sofats2506@gmail.ru

Корреспонденцию адресовать: ПОЛЯКОВ Павел Павлович, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.
 E-mail: palpal2.p@yandex.ru