

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

Е.А. Скорнякова, А.Ю. Щербина, А.П. Продеус,
А.Г. Румянцев

ФГУ ФНКЦ Детской гематологии,
онкологии и иммунологии Росздрава,
РГМУ, Москва

Некоторые первичные иммунодефицитные состояния находятся на стыке нескольких специальностей, и нередко больные с тем или иным дефектом наблюдаются не только иммунологом, но и гематологом. Например, к группе дефектов фагоцитоза относится врождённый дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД). Эта наиболее часто встречающаяся ферментативная недостаточность является причиной целого спектра синдромов, включая гипербилирубинемии новорождённых, гемолитическую анемию и повторные инфекции, характерные для патологии фагоцитарного звена. У отдельных больных эти синдромы могут быть выражены в разной степени.

Эпидемиология

Дефицит Г6ФД встречается с наибольшей частотой среди жителей Африки, Азии, Средиземноморья и Среднего Востока. Широкая распространённость дефицита Г6ФД коррелирует с географическим распространением малярии, что привело к возникновению теории, будто носительство дефицита Г6ФД обеспечивает частичную защиту от малярийной инфекции.

Патофизиология

Г6ФД катализирует переход никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в его восстановленную форму (НАДФН) в пентозо-фосфатном пути окисления глюкозы (см. рисунок). НАДФН защищает клетки от повреждения свободным кислородом. Так как эритроциты не синтезируют НАДФН никаким другим путём, они являются наиболее чувствительными к агрессивному воздействию кислорода.

В связи с тем что из-за дефицита Г6ФД наибольшие изменения происходят в эритроцитах, именно эти изменения наиболее хорошо изучены. Однако аномальное реагирование в ответ на некоторые инфекции (например, риккетсиоз) у таких па-

циентов заставляет задуматься о нарушениях в клетках иммунной системы.

Генетика

Ген, кодирующий глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, находится в дистальном отделе длинного плеча X-хромосомы. Обнаружено более 400 мутаций, большинство мутаций происходят спорадически.

Диагностика

Диагностика дефицита Г6ФД осуществляется посредством количественного спектрофотометрического анализа или, что случается чаще, быстрого флуоресцентного капельного теста, обнаруживающего совокупность восстановленной формы (НАДФН) по сравнению с НАДФ.

У пациентов с острым гемолизом тесты на дефицит Г6ФД могут быть ложно отрицательными, так как более старые эритроциты с более низким содержанием фермента подверглись гемолизу. Молодые эритроциты и ретикулоциты имеют нормальный или субнормальный уровень ферментативной активности.

Дефицит Г6ФД является одним из группы врождённых гемолитических анемий, и его диагностика должна рассматриваться у детей, имеющих в семейном анамнезе желтуху, анемию, спленомегалию или холелитиаз, особенно средиземноморского или африканского происхождения. Тестирование должно рассматриваться у детей и взрослых (особенно мужского пола, средиземноморского, африканского или азиатского происхождения) с острой гемолитической реакцией, возникшей на фоне инфекции, использования оксидативных препаратов, приёма в пищу бобовых, контактом с нафталином.

В странах, где дефицит Г6ФД встречается часто, проводится скринирование новорождённых. ВОЗ рекомендует проведение скрининга новорождённых во всех популяциях с частотой встречаемости 3–5 % или более среди мужского населения.

Гипербилирубинемия новорождённых

Гипербилирубинемия новорождённых встречается вдвое выше, чем в среднем в популяции, у мальчиков с дефицитом Г6ФД и у девочек-гомозигот. Довольно редко гипербилирубинемия наблюдается у девочек-гетерозигот. Механизм развития гипербилирубинемии новорождённых у таких пациентов недостаточно ясен.

В некоторых популяциях дефицит Г6ФД – вторая по частоте причина развития ядерной желтухи и смерти новорождённых, а в других популяциях это заболевание почти не встречается, что отражает различные по тяжести мутации, специфические для различных этнических групп.

Острый гемолиз

Острый гемолиз у пациентов с дефицитом Г6ФД обусловлен инфекцией, потреблением в пищу бобовых, приёмом оксидативных препаратов. Клинически острый гемолиз проявляется резкой слабостью, болями в брюшной полости или спине, возможно повышение температуры тела до фебрильных цифр, желтухой, возникающей в связи с повышением уровня непрямого билирубина, потемнением мочи. У взрослых пациентов описаны случаи острой почечной недостаточности.

Препараты, вызывающие острую гемолитическую реакцию у пациентов с дефицитом Г6ФД, наносят удар по антиоксидантной защите эритроцитов, что приводит к их распаду (см. таблицу).

Гемолиз обычно продолжается в течение 24–72 часов и заканчивается к 4–7-м суткам. Особое внимание следует уделять назначению оксидативных препаратов кормящим женщинам, так как,

Рисунок. Схема пентозо-фосфатного пути окисления глюкозы

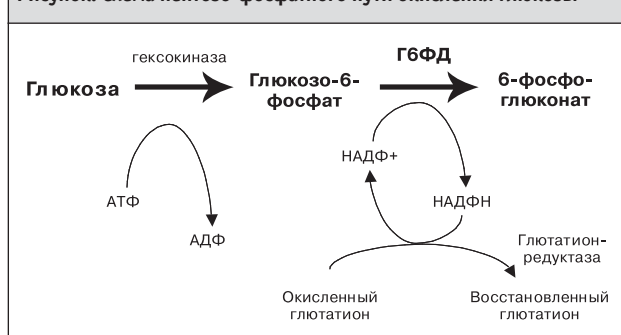


Таблица. Препараты, назначения которых следует избегать при дефиците Г6ФД	
Название препарата	Область применения
Флутамид	Антиандроген, при раке простаты
Метиленовый синий	Антидот при ятрогенной метгемоглобинемии
Налидиксовая кислота	Антибиотик
Нитрофураны	Антибактериальные средства
Феназопирамид	Анальгетик
Примахин	Антималарийное средство
Сульфаниламид и его производные	Антибактериальные средства
Многие другие	

секретируясь с молоком, они способны спровоцировать гемолиз у ребёнка с дефицитом Г6ФД.

Хотя у пациентов, имеющих в анамнезе эпизод гемолиза после приёма в пищу бобовых, можно заподозрить дефицит Г6ФД, не все из них будут развивать подобную реакцию в дальнейшем.

Инфекция – наиболее частая причина развития острого гемолиза у Г6ФД-дефицитных пациентов, хотя точный механизм его не ясен. Предполагается, что лейкоциты могут высвобождать свободные радикалы кислорода из фаголизосом, что является причиной оксидативного стресса для эритроцитов. Наиболее часто обуславливают развитие гемолиза сальмонеллёзная, риккетсиальная инфекция, бета-гемолитический стрептококк, кишечная палочка, вирусные гепатиты, вирус гриппа типа А.

Хронический гемолиз

При хронической гемолитической анемии, которая обычно обусловлена спорадическими мутациями, гемолиз происходит в течение метаболизма эритроцитов. Однако в условиях оксидативного стресса возможно развитие острого гемолиза.

Иммунодефицит

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – фермент, который встречается во всех аэробных клетках. Ферментативная недостаточность наиболее ярко проявляется в эритроцитах, однако у пациентов с дефицитом Г6ФД страдают не только эритроцитарные функции. Нейтрофилы используют активные формы кислорода для внутри- и внеклеточного киллинга инфекционных агентов. Поэтому для нормального функционирования нейтрофилов необходимо достаточное количество НАДФН для обеспечения антиоксидантной защиты активированной клетки. При недостаточности НАДФН наблюдается раннее апоптозирование нейтрофилов, что в свою очередь ведёт к неадекватному ответу на некоторые инфекции. Так, например, риккетсиоз у таких пациентов протекает в fulminantной форме, с развитием ДВС-синдрома и высокой частотой летального исхода. По данным литературы, при исследованиях *in vitro* индукция апоптоза в Г6ФД-дефицитных клетках значительно выше по сравнению с контролем. Отмечается корреляция между усилением апоптоза и числом «по-

ломок» при «удвоении» ДНК. Однако нарушения, возникающие при недостаточности антиоксидантной защиты в гранулоцитах и лимфоцитах, изучены мало.

Терапия

В основу лечения пациентов с дефицитом Г6ФД должен быть положен принцип избегания возможных триггерных факторов с целью предупреждения развития острого гемолиза.

Гипербилирубинемия новорождённых, как правило, не требует особого подхода в терапии. Как правило, назначение фототерапии даёт быстрый положительный эффект. Однако у пациентов с дефицитом Г6ФД необходим контроль уровня билирубина в сыворотке крови. При повышении до 300 ммоль/л показано проведение заменного переливания крови для предупреждения развития ядерной желтухи и наступления необратимых нарушений со стороны ЦНС.

Терапия при остром гемолизе у пациентов с дефицитом Г6ФД не отличается от таковой при гемолизе другого генеза. При массивном распаде эритроцитов может быть показана гемотрансфузия для нормализации газообмена в тканях.

Очень важно избегать назначения оксидативных препаратов, способных вызывать острый гемолиз и приводить к ухудшению состояния. При диагностировании мутации у гетерозиготной женщины целесообразно проведение пренатальной диагностики у плода мужского пола.

Рекомендуемая литература

1. Ruwende C., Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria // J Mol Med 1998;76:581–8.
2. Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. Accessed July 20, 2005, at: <http://www.malariasite.com/malaria/g6pd.htm>.
3. Beutler E. G6PD deficiency // Blood 1994;84:3613–36.
4. Iwai K., Matsuoka H., Kawamoto F., Arai M., Yoshida S., Hirai M., et al. A rapid single-step screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in field applications // Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2003;31:93–7.
5. Reclos G.J., Hatzidakis C.J., Schulpis K.H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening: preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening // J Med Screen 2000;7:46–51.
6. Kaplan M., Hammerman C., Vreman H.J., Stevenson D.K., Beutler E. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes // J Pediatr 2001;139:137–40.
7. Corchia C., Balata A., Meloni G.F., Meloni T. Favism in a female newborn infant whose mother ingested fava beans before delivery // J Pediatr 1995;127:807–8.
8. Kaplan M., Abramov A. Neonatal hyperbilirubinemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sephardic-Jewish neonates: incidence, severity, and the effect of phototherapy // Pediatrics 1992;90:401–5.
9. Spolarics Z., Siddiqi M., Siegel J.H., Garcia Z.C., Stein D.S., Ong H., et al. Increased incidence of sepsis and altered monocyte functions in severely injured type A- glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient African American trauma patients // Crit Care Med 2001;29:728–36.
10. Vulliamy T.J., Beutler E., Luzzatto L. Variants of glucose 6-phosphate dehydrogenase are due to missense mutations spread throughout the coding region of the gene // Hum Mutat 1993; 2, 159–67.