

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ НЕСФЕРОЦИТАРНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТИЗОМЕРАЗЫ

Кузьмина Ж.А.*, Рахимова Г.У., Манн С.Г., Сметанина Н.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Дефицит глюкозо-6-фосфатизомеразы (ГФИ) относится к наследственным несфероцитарным гемолитическим анемиям, имеющим аутосомно-рецессивный тип наследования.

Цель: изучить клинические и генетические данные больных с дефицитом ГФИ.

Больные и методы. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные медицинской документации больных до 18 лет, которые обращались в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России в период с 2018 по 2024 г. В анализ включены 13 больных из 12 семей, среди них 2 девочки и 11 мальчиков, медиана возраста постановки диагноза — 3,5 года.

Результаты. Все больные имели различной степени тяжести гемолитическую анемию и двое больных из одной семьи имели неврологические симптомы (эпилепсия, тетрапарез, задержка психомоторного развития). Троим больным была выполнена спленэктомия в связи с высокой трансфузионной зависимостью, после чего у них наблюдалось улучшение, однако полного прекращения гемолиза не произошло. Среди больных были идентифицированы 14 различных мутаций в гене GPI, 8 из которых ранее не были описаны. Их патогенность была определена различными алгоритмами.

Заключение. Дефицит ГФИ характеризуется высокой вариабельностью клинических проявлений, требующей индивидуализированного подхода к диагностике и терапии. Полученные результаты подтверждают значимость комплексного обследования, включающего лабораторные и молекулярно-генетические методы.

Ключевые слова: несфероцитарная гемолитическая анемия, гликолиз, гемолиз, анемия, ферментопатия, дефицит глюкозофосфатизомеразы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кузьмина Ж.А., Рахимова Г.У., Манн С.Г., Сметанина Н.С. Клинические проявления и спектр генетических мутаций хронической наследственной несфероцитарной гемолитической анемии вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатизомеразы. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(2):200–207. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-200-207>

CLINICAL MANIFESTATIONS AND GENETIC SPECTRUM OF CHRONIC HEREDITARY NONSPHEROCYTIC HEMOLYTIC ANEMIA DUE TO GLUCOSE-6-PHOSPHATE ISOMERASE DEFICIENCY

Kuzminova Z.A.* , Rakhimova G.U., Mann S.G., Smetanina N.S.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: Glucose-6-phosphate isomerase (GPI) deficiency is a hereditary nonspherocytic hemolytic anemia with an autosomal recessive inheritance pattern.

Aim: to study the clinical and genetic data of patients with GPI deficiency.

Patients and methods: A single-center retrospective study analyzed medical records of patients under 18 years of age who were admitted to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology in the period between 2018 to 2024. The analysis included 13 patients from 12 families, 2 girls and 11 boys, with a median age at diagnosis of 3.5 years.

Results: All patients had hemolytic anemia of different verity and 2 patients from the same family had neurological symptoms (epilepsy, tetraparesis, psychomotor retardation). Three patients underwent splenectomy due to high transfusion dependence, after which they showed improvement, but hemolysis was not completely stopped. A total of 14 different mutations in the GPI gene were identified, 8 of which had not been previously described. Their pathogenicity was determined using various algorithms.

Conclusion: GPI deficiency is characterized by high clinical variability, requiring an individualized approach to diagnosis and therapy. The obtained results confirm the importance of a comprehensive examination, including laboratory and genetic testing.

Keywords: nonspherocytic hemolytic anemia, glycolysis, hemolysis, anemia, enzymopathy, glucose phosphate isomerase deficiency

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Kuzminova Z.A., Rakhimova G.U., Mann S.G., Smetanina N.S. Clinical manifestations and genetic spectrum of chronic hereditary nonspherocytic hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate isomerase deficiency. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(2):200–207 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-200-207>

Введение

Дефицит глюкозо-6-фосфатизомеразы (ГФИ), впервые описанный М. А. Vaughan в 1968 г. [1], проявляется наследственной несфероцитарной гемолитической анемией. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген *GPI* расположен на 19-й хромосоме в локусе 13.1 и состоит из 18 экзонов [2, 3]. Точная распространенность и заболеваемость неизвестны. Описано более 90 случаев дефицита ГФИ и 57 мутаций, которые представлены, в основном, миссенс-, нонсенс-, сплайсинг-мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания [3]. Большинство мутаций выяв-

ляются в единичных случаях. Тип или локализация мутаций не коррелируют с тяжестью заболевания [3].

Дефицит ГФИ является третьей по распространенности среди наследственных ферментопатий эритроцитов после дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) и дефицита пируваткиназы. Фермент ГФИ — это димерный фермент, катализирующий обратимую реакцию изомеризации на втором этапе гликолиза, в результате которой глюкозо-6-фосфат превращается во фруктозо-6-фосфат [4]. Снижение активности ГФИ приводит к энергетической недостаточности клеток,

повышенной хрупкости эритроцитов и их преждевременному разрушению, что объясняет хронический характер анемии [5, 6]. ГФИ экспрессируется во всех тканях организма. Помимо каталитической функции, мономерная форма ГФИ является также цитокином, который действует как аутокринный фактор подвижности опухолевых клеток, ингибитор сериновых протеаз, связанных с миофибриллами, фактор созревания, а также нейрорейкин (нейротрофический фактор роста), отвечающий за дифференцировку и выживание эмбриональных спинномозговых нейронов, двигательных нейронов скелета и сенсорных нейронов [2, 7].

Дефицит ГФИ проявляется хронической несфероцитарной гемолитической анемией, протекающей от легкой формы до тяжелой степени. В редких случаях могут быть проявления умственной отсталости или нервно-мышечной гипотонии [8]. В литературе описано несколько случаев внутриутробной смерти плода и смерти детей после рождения [9–11].

Цель настоящей работы — изучить клинические и генетические данные больных с дефицитом ГФИ.

Больные и методы

В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные медицинской документации больных до 18 лет, которые обратились в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России в период с 2018 по 2024 г. Исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как были использованы обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в рутинной клинической практике.

Дефицит ГФИ был диагностирован у 13 больных из 12 семей, близкородственные браки в семьях отсутствовали.

Проводили стандартные лабораторные исследования, которые включали клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, эритроцитарных индексов, количества ретикулоцитов, биохимический анализ крови с определением в сыворотке крови активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентраций билирубина, ферритина. С целью диагностики других возможных причин гемолитических анемий, при возможности, оценивали прямую и непрямую пробы Кумбса, проводили морфологическое исследование эритроцитов, тест с эозин-5-малеимидом (ЭМА-тест), оценивали осмотическую резистентность эритроцитов, определяли активность ферментов пируваткиназы и Г-6-ФД.

Генетическое исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования ДНК при использовании таргетных панелей и/или полногеномного секвенирования. Определение активности ГФИ в крови было выполнено только одному больному.

Результаты

В период с 2018 по 2024 гг. в Центре дефицит ГФИ был диагностирован у 13 больных из 12 семей. В таблице 1 представлены основные клинко-лабораторные данные больных.

Отмечено преобладание мальчиков над девочками среди больных, соотношение составило 5,5:1 (11 мальчиков и 2 девочки). Несмотря на то что заболевание манифестировало с рождения или на первом году жизни, медиана возраста установки диагноза составила 3,5 года (рис. 1).

Анемия носила в основном макроцитарный характер с медианой MCV 102,5 фл (диапазон 85,1–122,5 фл.) и варьировала от легкой до тяжелой степени, медиана концентрации гемоглобина в период криза составила 69 г/л (43–94 г/л). У всех больных наблюдались лабораторные признаки гемолиза в виде ретикулоцитоза (медиана 12,44 %, диапазон 3,5–26,8 %), повышение активности ЛДГ (медиана 572 ед/л, диапазон 209–2320 ед/л) и гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (медиана общего билирубина 89 мкмоль/л, диапазон 33,6–192 мкмоль/л). У 10 из 13 больных исследовали обмен железа, отмечено повышение концентрации ферритина сыворотки с медианой значения 881 мкг/л (диапазон 190–1620 мкг/л). Двоим больным потребовалось проведение хелаторной терапии.

Только у 2 (15,4 %) из 13 больных, которые являлись сиблингами, наблюдалась неврологическая симптоматика в виде криптогенной фокальной эпилепсии, спастического тетрапареза, выраженной задержки психомоторного развития.

Троим больным была проведена спленэктомия. До оперативного лечения двое детей имели неуточненный диагноз и были высоко трансфузионно зависимыми. После спленэктомии отмечено снижение лабораторных признаков активности гемолиза за счет уменьшения концентрации общего билирубина, нормализации концентрации ЛДГ, уменьшение потребности в заместительных трансфузиях, однако полного прекращения гемолиза не произошло. У одного больного спустя неделю после операции развился неокклюзивный тромбоз ствола воротной вены и левой ветви воротной вены. В результате проведения антикоагулянтной терапии произошло полное разрешение тромбоза через 1 месяц. Четверем больным в связи с осложнением хронического гемолиза в виде желчнокаменной болезни выполнена холецистэктомия.

В таблице 2 представлены данные молекулярно-генетического обследования больных с дефицитом ГФИ.

В настоящем исследовании обнаружено 14 различных мутаций, которые были представлены в основном миссенс-мутациями. В 35 % случаев встречалась мутация с.1039C>T p.(Arg347Cys). У 2 больных выявлена мутация со сдвигом рамки считывания, у одного больного — акцепторный сайт сплайсинга, у больно-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных с дефицитом ГФИ
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with GPI deficiency

№	Пол Sex	Возраст установки диагноза Age of diagnosis,	Неонатальная желтуха Neonatal jaundice	Спленомегалия Splenomegaly	СЭ/ХЭ SE/ChE	Нб г/л g/L	Rt %	MCV фл fl	TBil мкмоль/л μmol/l	ЛДГ ед/л LDG, U/L
1	М	4 мес. 4 months	+	++	-	75	24,7	102,5	33,6	474
2	Ж F	16,5 г. 16.5 years	-	-	+/+	75	8,0	120,0	173,3	338
3	М	2 г. 2 years	+	-	-	61	7,1	122,5	85,1	569
4	М	2,5 г. 2.5 years	+	++	-	43	14,7	90,0	40,9	1810
5	М	9 мес. 9 months	+		-	70	3,5	85,1	45,4	614
6	М	6,5 г. 6.5 years	+	+	-/+	45	10,2	110,0	192,0	-
7	Ж F	11 г. 11 years	+	+++	+/+	60	20,0	101,3	89,0	1265
8	М	3,5 г. 3.5 years	-	+	-	51	26,8	100,4	114,2	-
9	М	3,5 г. 3.5 years	-	+	-	69	-	-	90,0	-
10	М	7,5 г. 7.5 years	+	+++	-	72	10,0	102,9	134,9	513
11	М	8,5 г. 8.5 years	+	+	+/+	94	18,38	111,1	87,6	209
12	М	3 г. 3 years	+	+	-	71	-	-	137	575
13	М	1 г 3 мес. 1 year 3 months	-	++	-	64	-	102	75,5	2320

Примечание. М — мужской пол, Ж — женский пол, СЭ/ХЭ — спленэктомия/холецистэктомия, Нб — гемоглобин, Rt — ретикулоциты, MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцитов, TBil (Total Bilirubin) — общий билирубин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. M — male, F — female, SE/ChE — splenectomy/cholecystectomy, Hb — hemoglobin, Rt — reticulocytes, MCV — Mean Corpuscular Volume, TBil — Total Bilirubin, LDH — Lactate dehydrogenase.

го № 13 — делеция и инсерция в интроне 2 в области полипиримидинового тракта. Гомозиготную мутацию имели 2 из 13 (16,6 %) больных, из разных семей, все остальные являлись компаунд-гетерозиготами. Выявлено 8 новых мутаций, ранее не описанных в литературе (p.Gln551Ter, c.1108C>G p.(Arg370Gly), c.283-1G>A, c.268A>T p.I90F, c.1139G>C p.Trp380Ser, c.1516G>T p.Asp506Tyr, 2), c.1612 C>A p.(His538Asn), c.214-8_214-3delinsG). Для данных мутаций применялись программы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster, UMD Predictor, Human Splicing Finder, NNSplice).

У одного больного с наличием двух ранее не описанных мутаций было проведено исследование активности фермента ГФИ в крови, которая составила 14,6 % от нормы. Таким образом, патогенность мутаций была подтверждена функционально. Также у данного больного были обследованы родители, выявлено, что оба родителя являются гетерозиготными носителями.

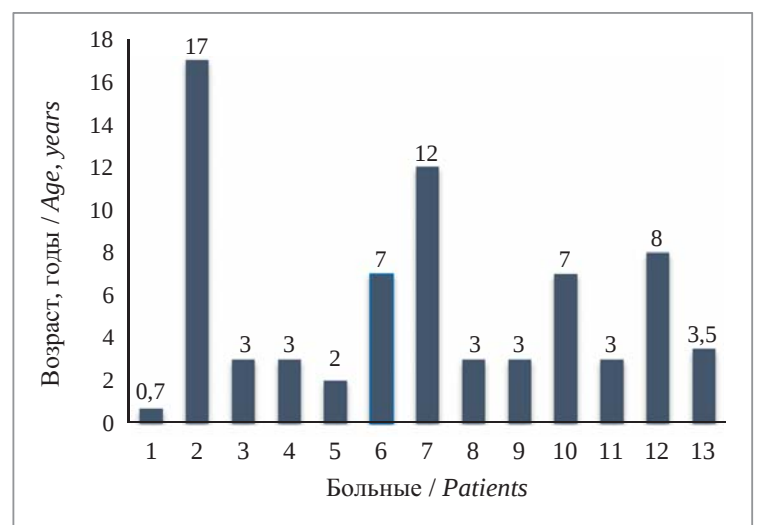


Рисунок 1. Распределение возраста установления диагноза по больным
Figure 1. The age of diagnosis distribution

Таблица 2. Генетическая характеристика больных с дефицитом ГФИ
Table 2. Genetic characteristics of patients with GPI deficiency

№	Ген / Gene	Зиготность / Zygosity	Мутации / Mutations
1	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1039C>T (p.Arg347Cys) 2) Gln551Ter
2	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1039C>T p.(Arg347Cys) 2) c.1066G>A p.(Asp356Asn)
3	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1108C>G p.(Arg370Gly) 2) c.283-1G>A
4	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.268A>T (p.I90F) 2) c.1660delG (p.E554Rfs*82)
5	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.268A>T (p.I90F) 2) c.1660delG (p.E554Rfs*82)
6	GPI	Гомозигота Homozygote	c.1028A>G (p.Q343R)
7	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1039C>T (p.Arg347Cys) 2) c.1139G>C (p.Trp380Ser)
8	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.572A>G p.(His191Arg) 2) c.1028A>G p.(Gln343Arg)
9	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1028A>G (p.Q343R) 2) c.1039C>T (p.Arg347Cys)
10	GPI	Гомозигота Homozygote	c.1028A>G (p.Q343R)
11	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.259G>T (p.Gly87Cys) 2) c.1516G>T (p.Asp506Tyr)
12	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1039C>T p.(Arg347Cys) 2) c.1612 C>A p.(His538Asn)
13	GPI	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1) c.1028A>G p.(Q343R) 2) c.214-8_214-3delinsG

Обсуждение

Дефицит ГФИ проявляется редкой формой хронической наследственной несфероцитарной гемолитической анемии, которая имеет значительное клиническое и генетическое разнообразие. Полученные в настоящей работе данные подтверждают, что дефицит ГФИ может иметь широкий спектр клинических проявлений: от легкой анемии до тяжелых трансфузионно зависимых состояний, различные неврологические симптомы. Часто больным устанавливают диагноз поздно из-за сложности диагностики и недостаточной доступности проведения генетического анализа [3, 12].

У всех больных клинически имела место хроническая гемолитическая несфероцитарная анемия, и только 2 больных (15,4 %), сиблинги из одной семьи, имели неврологические проявления, что может быть связано с функцией ГФИ как нейролейкина [13]. Подобные наблюдения ранее были описаны в литературе, в них дефицит ГФИ ассоциировался с нейродегенеративными изменениями [4, 6, 8].

У больных выявлено 14 различных мутаций, из которых 8 ранее не описаны, что подтверждает молекулярную гетерогенность заболевания и необходимость расширенной генетической диагностики. Среди наиболее частых выявленных мутаций:

1. *c.1028A>G (p.Q343R)* — обнаружена у 5 больных, включая двух гомозиготных носителей. Данная мутация приводит к замене глутамина на аргинин в позиции 343, что может нарушать стабильность белка и его каталитическую активность. Эта мутация ранее была описана как патогенная [14, 15].

2. *c.1039C>T (p.Arg347Cys)* — обнаружена у нескольких больных, преимущественно в составе компаунд-гетерозиготных комбинаций. Замена аргинина на цистеин в позиции 347, вероятно, изменяет структурную целостность фермента, снижая его функциональную активность. Данная мутация широко представлена в различных популяциях и ассоциирована с умеренной или тяжелой гемолитической анемией. Выявление высокой частоты мутации p.Arg347Cys в нашей выборке согласуется с литературными данными, согласно которым эта замена является одной из наиболее распространенных причин дефицита ГФИ [4].

Специфического лечения дефицита ГФИ не существует. Применяется симптоматическая терапия в виде заместительных трансфузий эритроцитсодержащими компонентами крови, профилактика инфекций, мониторинг желчнокаменной болезни, ограничение окислительного воздействия, дотация фолиевой кислоты [16]. Трансфузионно-зависимым больным может быть выполнена спленэктомия [12]. Удаление селезенки позволяет снизить скорость раз-

рушения эритроцитов, что приводит к уменьшению потребности в переливаниях эритроцитсодержащих компонентов крови, однако данный метод лечения не является универсальным. Как отметили W. Kugler и M. Lakomek [2], спленэктомия эффективна только у больных с выраженной спленомегалией, у остальных ее эффективность ограничена. В настоящем исследовании у 3 больных была проведена спленэктомия, что привело к снижению частоты трансфузий, однако не обеспечило полной независимости от переливаний крови. E. Fermo и соавт. [4] сообщили о схожих результатах: потребность в переливании крови значительно снизилась после спленэктомии. Это подтверждает необходимость тщательной оценки целесообразности данной процедуры.

У 1 из 13 больных после спленэктомии развился неокклюзивный тромбоз воротной вены в раннем послеоперационном периоде. Это согласуется с данными о том, что больные после спленэктомии подвержены гиперкоагуляционным состояниям и требуют длительного наблюдения [16]. Более того, после спленэктомии повышается риск инфекций, вызванных инкап-

сулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), что требует обязательной вакцинации перед операцией и антибиотикопрофилактики [17].

Перегрузка железом часто развивается у больных из-за частых заместительных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, в связи с чем необходимо мониторировать у них обмен железа для своевременного назначения хелаторной терапии [16].

Таким образом, настоящее исследование подтвердило, что дефицит ГФИ является редким, но клинически значимым заболеванием с высокой молекулярной гетерогенностью. Генетическое тестирование играет ключевую роль в диагностике, однако терапия дефицита ГФИ остается симптоматической. Выявление неврологических симптомов у части больных подчеркивает важность изучения роли нейроеккина в патогенезе заболевания. Спленэктомия может быть эффективной в отдельных случаях и требует индивидуального подхода. Необходимы дальнейшие исследования для разработки новых методов лечения и улучшения качества жизни больных.

Литература

1. Baughan M.A., Valentine W.N., Paglia D.E., et al. Hereditary hemolytic anemia associated with glucosephosphate isomerase (GPI) deficiency — a new enzyme defect of human erythrocytes. *Blood*. 1968;32(2):236–49.
2. Kugler W., Lakomek M. Glucose-6-phosphate isomerase deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13(1):89–101. DOI: 10.1053/beha.1999.0059.
3. Dhankar M., Mandal P., Singh R. Unusual cause of haemolytic anaemia: Glucose phosphate isomerase (GPI) deficiency. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2024;9(4):283–6. DOI: 10.1016/j.phoj.2024.08.001.
4. Kedar P.S., Dongerdiye R., Chilwirwar P., et al. Glucose Phosphate Isomerase Deficiency: High Prevalence of p.Arg347His Mutation in Indian Population Associated with Severe Hereditary Non-Spherocytic Hemolytic Anemia Coupled with Neurological Dysfunction. *Indian J Pediatr*. 2019;86:692–9. DOI: 10.1007/s12098-019-02928-1.
5. Chaplin D.D. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S3–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.
6. Watanabe H., Takehira Y., Date M. Neuroprotective properties of neuroleukin against ischemic brain injury. *J Neurochem*. 2019;150(6):751–64. DOI: 10.1111/jnc.14760.
7. Manco L., Bento C., Victor B.L. Hereditary nonspherocytic hemolytic anemia caused by red cell glucose-6-phosphate isomerase (GPI) deficiency in two Portuguese patients: Clinical features and molecular study. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;60:18–23. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.06.002.
8. Wang Y., Liu T., Liu J.Y., et al. The novel compound heterozygous variants identified in a Chinese family with glucosephosphate isomerase deficiency and pathogenicity analysis. *BMC Med Genomics*. 2023;16:162. DOI: 10.1186/s12920-023-01603-x
9. Eber S.W., Gahr M., Lakomek M., et al. Clinical symptoms and biochemical properties of three new glucosephosphate isomerase variants. *Blut*. 1986;53:21–8.
10. Schröter W., Eber S.W., Bardosi A., et al. Generalised glucosephosphate isomerase (GPI) deficiency causing haemolytic anaemia, neuromuscular symp-

References

1. Baughan M.A., Valentine W.N., Paglia D.E., et al. Hereditary hemolytic anemia associated with glucosephosphate isomerase (GPI) deficiency — a new enzyme defect of human erythrocytes. *Blood*. 1968;32(2):236–49.
2. Kugler W., Lakomek M. Glucose-6-phosphate isomerase deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13(1):89–101. DOI: 10.1053/beha.1999.0059.
3. Dhankar M., Mandal P., Singh R. Unusual cause of haemolytic anaemia: Glucose phosphate isomerase (GPI) deficiency. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2024;9(4):283–6. DOI: 10.1016/j.phoj.2024.08.001.
4. Kedar P.S., Dongerdiye R., Chilwirwar P., et al. Glucose Phosphate Isomerase Deficiency: High Prevalence of p.Arg347His Mutation in Indian Population Associated with Severe Hereditary Non-Spherocytic Hemolytic Anemia Coupled with Neurological Dysfunction. *Indian J Pediatr*. 2019;86:692–9. DOI: 10.1007/s12098-019-02928-1.
5. Chaplin D.D. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S3–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.
6. Watanabe H., Takehira Y., Date M. Neuroprotective properties of neuroleukin against ischemic brain injury. *J Neurochem*. 2019;150(6):751–64. DOI: 10.1111/jnc.14760.
7. Manco L., Bento C., Victor B.L. Hereditary nonspherocytic hemolytic anemia caused by red cell glucose-6-phosphate isomerase (GPI) deficiency in two Portuguese patients: Clinical features and molecular study. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;60:18–23. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.06.002.
8. Wang Y., Liu T., Liu J.Y., et al. The novel compound heterozygous variants identified in a Chinese family with glucosephosphate isomerase deficiency and pathogenicity analysis. *BMC Med Genomics*. 2023;16:162. DOI: 10.1186/s12920-023-01603-x
9. Eber S.W., Gahr M., Lakomek M., et al. Clinical symptoms and biochemical properties of three new glucosephosphate isomerase variants. *Blut*. 1986;53:21–8.
10. Schröter W., Eber S.W., Bardosi A., et al. Generalised glucosephosphate isomerase (GPI) deficiency causing haemolytic anaemia, neuromuscular symp-

toms and impairment of granulocytic function: a new syndrome due to a new stable GPI variant with diminished specific activity (GPI Homburg). *Eur J Pediatr.* 1985;144:301–5.

11. Ravindranath Y., Paglia D.E., Warrier I., et al. Glucose phosphate isomerase deficiency as a cause of hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987;316:258–61.

12. Fermo E., Vercellati C., Marcello A.P. Clinical and Molecular Spectrum of Glucose-6-Phosphate Isomerase Deficiency. Report of 12 New Cases. *Front Physiol.* 2019;10:467. DOI: 10.3389/fphys.2019.00467.

13. Нечаевских В.И., Попова Е.В. Два случая редкой наследственной гемолитической анемии, вызванной дефицитом глюкозофосфатизомеразы в одной семье. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* 2019;4(21):68–73.

14. Kanno H., Fujii H., Hirono A., et al. Molecular analysis of glucose phosphate isomerase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia. *Blood.* 1996;88(6):2321–5.

15. Baronciani L., Zanella A., Bianchi P., et al. Study of the molecular defects in glucose phosphate isomerase-deficient patients affected by chronic hemolytic anemia. *Blood.* 1996;88(6):2306–10.

16. Choi S.W., Kim G.H., Lee J.H. Long-term outcomes of splenectomy in patients with hereditary hemolytic anemia: A single-center retrospective study. *Int J Hematol.* 2022;115(4):552–61. DOI: 10.1007/s12185-021-03258-4.

17. Bowen Huang, Zuyi Ma, Tiange Xie, et al. Glucose-6-phosphate isomerase deficiency hemolysis. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(12):8869–72. DOI: 10.21037/qims-22-1154.

toms and impairment of granulocytic function: a new syndrome due to a new stable GPI variant with diminished specific activity (GPI Homburg). *Eur J Pediatr.* 1985;144:301–5.

11. Ravindranath Y., Paglia D.E., Warrier I., et al. Glucose phosphate isomerase deficiency as a cause of hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987;316:258–61.

12. Fermo E., Vercellati C., Marcello A.P. Clinical and Molecular Spectrum of Glucose-6-Phosphate Isomerase Deficiency. Report of 12 New Cases. *Front Physiol.* 2019;10:467. DOI: 10.3389/fphys.2019.00467.

13. Nechaevskikh V.I., Popova E.V. Two cases of rare hereditary hemolytic anemia caused by glucose phosphate isomerase deficiency in one family. *Zdravochranenie Yugry: opyt I innivatsii.* 2019;4(21):68–73 (In Russian).

14. Kanno H., Fujii H., Hirono A., et al. Molecular analysis of glucose phosphate isomerase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia. *Blood.* 1996;88(6):2321–5.

15. Baronciani L., Zanella A., Bianchi P., et al. Study of the molecular defects in glucose phosphate isomerase-deficient patients affected by chronic hemolytic anemia. *Blood.* 1996;88(6):2306–10.

16. Choi S.W., Kim G.H., Lee J.H. Long-term outcomes of splenectomy in patients with hereditary hemolytic anemia: A single-center retrospective study. *Int J Hematol.* 2022;115(4):552–61. DOI: 10.1007/s12185-021-03258-4.

17. Bowen Huang, Zuyi Ma, Tiange Xie, et al. Glucose-6-phosphate isomerase deficiency hemolysis. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(12):8869–72. DOI: 10.21037/qims-22-1154.

Информация об авторах

Кузьмина Жанна Андреевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний (группа изучения анемий и миелопролифераций); гематолог консультативного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kuzminova_hematolog@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-8586>

Рахимова Гузель Ураловна, гематолог консультативного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: guzel.rakhimova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3918-6670>

Манн Светлана Геннадьевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: svetlana.mann@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

Information about the authors

Zhanna A. Kuzminova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Dept of Hematological Diseases treatment optimization (anemia and myeloproliferation study group); Hematologist of Advisory Dept, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology e-mail: kuzminova_hematolog@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-8586>

Guzel U. Rakhimova, hematologist, Advisory Dept, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: guzel.rakhimova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3918-6670>

Svetlana G. Mann, Researcher of the laboratory of molecular biology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: svetlana.mann@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

Сметанина Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nataliya.smetanina@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>

Natalya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), professor, deputy director of Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: nataliya.smetanina@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.03.2025

Принята к печати: 10.06.2025

*** Corresponding author**

Received 06 Mar 2025

Accepted 10 Jun 2025