

Протеинурия и V_{12} -дефицитная анемия в структуре синдрома Имерслунд–Гресбека: клиническое наблюдение

Э.Ф. Андреева¹, Н.Д. Савенкова¹, А.А. Мясников², Е.Н. Суспицын¹, Э.Р. Харисова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

² ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия

Proteinuria and V_{12} -deficiency anemia in the structure of Imerslund–Gräsbeck syndrome: case report

E.F. Andreeva¹, N.D. Savenkova¹, A.A. Myasnikov², E.N. Suspitsyn¹, E.R. Kharysova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

² Republic Karelia hospital named after V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia

В статье представлены данные литературы, посвященной редкому генетическому синдрому Имерслунд–Гресбека. Обсуждены патогенетические основы, особенности клинической картины, течения и лечения данного синдрома у детей. Представлено собственное клиническое наблюдение синдрома Имерслунд–Гресбека у девочки 8 лет. Составлена сводная таблица описанных в литературе мутаций у пациентов разных этнических групп. Авторами указано на важность молекулярно-генетического исследования генов *CUBN* и *AMN* у детей, имеющих протеинурию и V_{12} -дефицитную анемию, с целью подтверждения синдрома Имерслунд–Гресбека. Пациенты с данным синдромом нуждаются в пожизненной заместительной терапии кобаламином, наблюдении нефролога и гематолога.

Ключевые слова: дети, протеинурия, V_{12} -дефицитная анемия, синдром Имерслунд–Гресбека.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Мясников А.А., Суспицын Е.Н., Харисова Э.Р. Протеинурия и V_{12} -дефицитная анемия в структуре синдрома Имерслунд–Гресбека: клиническое наблюдение. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 79–84. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–79–84

The article presents literature data and a clinical case on the rare Imerslund–Gräsbeck syndrome. The pathogenetic foundations, the features of the clinical picture, course and treatment of this syndrome in children are discussed. Own clinical observation of the syndrome of Imerslund–Gräsbeck in a 8 years girl is presented. We presented a summary table with described in the literature of mutations in different ethnic groups. The authors indicated the need for molecular genetic studies of genes *CUBN* and *AMN* in children with the combination of proteinuria and V_{12} -deficiency anemia to diagnose the Imerslund–Gräsbeck syndrome. Patients with the Imerslund–Gräsbeck syndrome require lifelong replacement therapy with cobalamin, observation by a nephrologist and a hematologist.

Key words: children, proteinuria, V_{12} -deficiency anemia, children, Imerslund–Gräsbeck syndrome.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D., Myasnikov A.A., Suspitsyn E.N., Kharysova E.R. Proteinuria and V_{12} -deficiency anemia in the structure of Imerslund-Gr sbeck syndrome: case report. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(3): 79–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–79–84

Синдром Имерслунд–Гресбека (Imerslund–Gräsbeck syndrome); синонимы: мальабсорбция кобаламина энтероцитом, повреждение рецептора внутреннего фактора энтероцита, мегалобластная анемия – селективная мальабсорбция витамина V_{12} с протеинурией,

ювенильная мегалобластная анемия. Синдром Имерслунд–Гресбека характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявления синдрома – мегалобластная анемия с дефицитом витамина V_{12} , часто в сочетании с протеинурией при отсутствии патологии со стороны органов мочевой системы [1, 2]. В 1960 г. независимо друг от друга синдром впервые описали О. Imerslund [1] у членов норвежской семьи и финский исследователь R. Gräsbeck [2]. По мнению R. Gräsbeck распространенность синдрома составляет менее 6:1 000 000 населения. Случаи синдрома Имерслунд–Гресбека описаны преимущественно у народов, населяющих Скандинавский полуостров (Финляндия, Норвегия), однако встречаются редкие описания у уроженцев Средиземноморского региона, в основном из стран Ближнего Востока и Северной Африки. Систематика синдрома Имерслунд–Гресбека: по OMIM 261100, МКБ10 – D51.1 [3, 4].

Развитие V_{12} -дефицитной анемии при синдроме Имерслунд–Гресбека связано с нарушением всасывания витамина V_{12} в подвздошной кишке, которое

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна – педиатр-нефролог, к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета A-Elvira@yandex.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Суспицын Евгений Николаевич – генетик, к.м.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Харисова Эмилия Ринатовна – врач-интерн каф. факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Мясников Александр Абрамович – гематолог, к.м.н., зав. гематологическим отделением Республиканской больницы имени В.А. Баранова 185019 Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, д.3

обусловлено мутациями в одном из двух генов: *cubilin* (*CUBN*, 10p12.1) и *amnionless* (*AMN*, 14q32). Гены *CUBN* и *AMN* кодируют белки, образующие субатрецептор V_{12} -внутриклеточного фактора энтероцитов подвздошной кишки, который регулирует канальцевую реабсорбцию белка в эпителии проксимальных почечных канальцев [5–8].

Мутация с.208-2A>G гена *AMN* произошла примерно 13 600 лет назад в Северной Месопотамии, распространилась до начала периода неолита (приблизительно 9500 лет до нашей эры) и является причиной более 1/2 случаев синдрома Иммерслунд–Гресбека среди арабов, турков, евреев-сефардов и других выходцев Ближнего Востока [9]. По сведениям литературы представлена сводная таблица известных мутаций генов *CUBN* и *AMN* у пациентов с данным синдромом [7–14].

Примерно в половине случаев при синдроме Иммерслунд–Гресбека встречается умеренная протеинурия, которая имеет персистирующий характер, не достигает степени нефротического синдрома, не прогрессирует с возрастом в хроническую болезнь почек. При использовании методов иммуноблоттинга и электрофореза белков мочи установлено, что протеинурия у пациентов с данным синдромом связана с потерей белков с низкой молекулярной массой – аполипопро-

теина А1, трансферрина, витамин D-связывающего белка и альбумина [8]. По результатам световой микроскопии в биоптатах почек у пациентов патологии не выявлено, по результатам электронной микроскопии обнаруживают признаки мезангиальной пролиферации клубочков [15]. Реже описаны аномалии развития органов мочевой системы (удвоение мочеточников, подковообразная почка) [1].

Дефицит кобаламина проявляется макроцитарной анемией, панцитопенией, отставанием в физическом и психомоторном развитии, неврологическими нарушениями [5, 16–18]. Анемия появляется не с рождения, чаще с 1 года до 5 лет, характеризуется пойкилоцитозом, анизоцитозом. Появляются эллиптоциты, макроциты, макроооциты, дакриоциты – каплевидные, слезовидные эритроциты [17]. Избыточное употребление фолиевой кислоты может уменьшать лабораторные признаки V_{12} -дефицитной анемии, но усиливать неврологические проявления [19].

Недостаток витамина V_{12} влияет на все делящиеся клетки; наиболее восприимчивы быстроделющиеся клетки, например эпителий слизистой оболочки, сперматозоиды [2]. Появляется все больше доказательств того, что субклинический дефицит кобаламина способствует развитию атеросклероза, бесплодия, деменции и остеопороза [19, 20–23]. Описаны случаи

Таблица. Мутации генов *CUBN* и *AMN* у пациентов с синдромом Иммерслунд–Гресбека (составлено по данным литературы) [7–14]

Table. Mutations of the genes *CUBN* and *AMN* in patients with Imerslund–Grasbeck Syndrome (based on data of the literature) [7–14]

Вид мутации (ген)	Этническая группа	Ссылки
с.434G>A; p.Gly145Glu (<i>CUBN</i>)	Бедуины Саудовской Аравии	[10, 12]
с.1010C>T; p.Pro337Leu (<i>CUBN</i>)	Немцы, выходцы Западной Европы	[10, 12]
Полиморфизм с.1165C>A (<i>CUBN</i>)	Уроженка Италии	[7]
с.2594G>A; p.Ser865Asn (<i>CUBN</i>)	Албанцы, турки, шотландцы	[12]
с.2614_2615delGA, p.D872fs (<i>CUBN</i>)	Евреи-ашкенази	[12, 13]
с.3330-439C>G (<i>CUBN</i>)	Шведы	[11, 12]
С.3335G>A (p.Gly1112Glu) (<i>CUBN</i>)	Уроженцы Туниса	[8]
с.3890C>T; p.Pro1297Leu (<i>CUBN</i>)	Финны	[8, 11]
с.4115C>G; p.Thr1372Arg (<i>CUBN</i>)	Турки	[12]
с.35delA, p.Gln12Argfs, с.206 T>A, p.Met69Lys (<i>AMN</i>)	Европейцы	[14]
с.43+1G>T и с.701G>T (<i>AMN</i>)	Евреи-ашкенази	[12]
с.208-2A>G (<i>AMN</i>)	Итальянцы, арабы иорданского происхождения, евреи-сефарды, турки, испанцы, уроженцы Туниса	[7–9, 12]
с.1006+11_1008del (<i>AMN</i>)	Марокканцы	[8]
с.1006+34_48del15bp (<i>AMN</i>)	Французы, уроженцы Судана, испанцы, американцы	[12]
с.1041_1042delinsCTC (<i>AMN</i>)	Итальянцы	[8]

синдрома Имерслунд–Гресбека у пациентов с сахарным диабетом [21], болезнью Дауна [6].

С целью подтверждения дефицита В₁₂ используют определение продуктов его метаболизма (дефицит В₁₂ сопровождается повышением уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в крови). При уточнении причины дефицита кобаламина проводят дифференциальную диагностику в основном с алиментарной недостаточностью и врожденным/приобретенным дефицитом фактора Касла, исключают дифиллоботриоз и другие гельминтозы, целиакию. Для исключения дефицита фактора Касла проводят анализ внутреннего фактора в желудочном соке, пробы с использованием меченого радиоактивной меткой В₁₂ (тест Шиллинга), фиброгастроуденоскопию (ФГДС) с биопсией слизистой желудка для исключения атрофического гастрита, определение наличия антител к париетальным клеткам желудка. Для подтверждения синдрома Имерслунд–Гресбека необходимо молекулярно-генетическое исследование.

С лечебной целью осуществляют коррекцию дефицита В₁₂: ежедневные внутримышечные инъекции гидроксикобаламина 1 мг/сут №10, затем пожизненное введение 1 мг/сут 1 раз в месяц [5, 22]. Пожизненная коррекция дефицита витамина В₁₂ приводит к нормализации показателей крови, но не уменьшает степень протеинурии [15, 16, 23].

Клиническое наблюдение

Девочка М. (2008 г. рождения), уроженка республики Карелия, поступила впервые в плановом порядке в I педиатрическое (нефрологическое) отделение клиники ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. Родители ребенка предъявляли жалобы на бледность и сухость кожи, ломкость ногтей, изменения в анализах мочи.

Семейный анамнез (см. рисунок) не отягощен по заболеваниям, сопровождающимся анемией и/или желтухой, и по патологии органов мочевой системы. Летальные исходы в раннем детском возрасте у родственников II(1), II(2) со стороны отца и онкологическое заболевание желудочно-кишечного тракта у дедушки со стороны матери I(2) пробанда. Полусибс IV(2) 1997 г. рождения – здоров.

Из анамнеза известно, что беременность матери протекала на фоне токсоплазмоза, роды вторые, в срок, масса тела ребенка при рождении 2940 г, длина – 48 см, сразу после рождения определялась выраженная бледность кожных покровов. В возрасте 2 мес выявлена анемия тяжелой степени (Hb 43 г/л, эр. $1,25 \times 10^{12}/л$, Ht 13,3%) с аплазией эритроидного ростка и напряжением мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков по результатам пункции костного мозга, при отсутствии данных о гемолизе и отрицательной реакции Кумбса. С этого возраста подтвержден гипертензионно-гидроцефальный синдром, темповая задержка психомоторного развития. С заместительной

целью проведены три гемотрансфузии.

У девочки в возрасте 5 мес сохранялись признаки гиперрегенераторной (Ret 25%) анемии легкой степени тяжести (Hb 99г/л, эр. $3,0 \times 10^{12}/л$), дефицита массы 11%, рахита, задержки психомоторного развития, синдрома внутричерепной гипертензии, инфицирования токсоплазмозом (высокие титры IgG к токсоплазмозу). Окулистом подтверждена частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз, нистагм слабовидящих, гиперметропия высокой степени обоих глаз, сходящееся альтернирующее косоглазие. В связи с выявленным дефицитом железа (сывороточное железо 5,0 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – ОЖСС 47,1 мкмоль/л, процент насыщения трансферрина железом 10,6%), анемия расценена как железодефицитная, назначены препараты железа (сульфат железа II, актиферрин), но терапия отменена в связи с диспепсическими явлениями.

В связи с сохраняющимися изменениями в анализах крови (Hb от 76 до 110 г/л, однократно до 121 г/л) в возрасте 2 лет обследована в отделении гематологии. У пациентки выявлены дефицит массы тела (23%), тахикардия, макроцитарная (средний объем эритроцитов – MCV 118 фл), гиперрегенераторная (Ret 10%), гиперхромная (среднее содержание гемоглобина в эритроците – MCH 38,7 пг), анемия средней степени тяжести (Hb 78 г/л, эр. $2,0 \times 10^{12}/л$), анизо-, пойкилоцитоз, нормальные показатели железо-комплекса (сывороточное железо 13,0 мкмоль/л, ОЖСС 47 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки – ЛЖСС 34 мкмоль/л), ферритин (115 нг/мл). По клинико-лабораторным данным не подтвержден гемолитический характер анемии, по пункции костного мозга установлен мегалобластный характер эритроидного ростка. В связи с нарастанием анемии выполнена трансфузия отмытых эритроцитов. В анализах крови (после

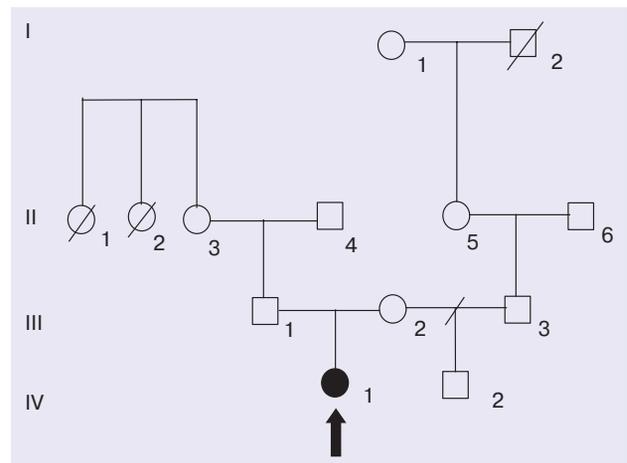


Рисунок. Родословная семьи пациентки М. (2008 г. рождения) с синдромом Имерслунд–Гресбека.

Figure. The pedigree of a family of the patient M. (2008 year of birth) with Imerslund-Grasbeck syndrome

трансфузии отмытых эритроцитов) при мегалобластном характере эритроидного роста в пунктате оказались повышены показатели фолиевой кислоты (54,4 нмоль/л), а витамина В₁₂ в пределах нормы (211 пмоль/л). В ходе повторного обследования в 2,5 года (Hb 88 г/л, эр. $2,2 \times 10^{12}$ /л, макроцитоз, гиперхромия) впервые доказан дефицит витамина В₁₂ (150 пмоль/л), при нормальном содержании фолиевой кислоты в крови. С этого момента ребенок находится на постоянной заместительной терапии витамином В₁₂ (внутримышечные инъекции цианкобаламина в дозе 200 мкг ежедневно). После начала терапии максимально на 7-е сутки развился ретикулоцитарный криз (Ret 82%) с нормализацией показателей крови (Hb 106 г/л, эр. $2,75 \times 10^{12}$ /л, Ht 30%, В₁₂ 649 пмоль/л). Кратность введения определялась под контролем анализа крови, на момент госпитализации внутримышечное введение цианкобаламина осуществлялось в дозе 250 мкг ежемесячно.

Микрогематурия впервые была выявлена в возрасте 1 года (проводилось лечение по поводу синехий малых половых губ), в возрасте 5 лет обнаружена протеинурия (однократно до 2,34 г/л в утренней порции), микрогематурия (до 2–3 в поле зрения). В возрасте 7 лет проходила обследование по месту жительства, состояние ребенка расценено как нефропатия на фоне недифференцированной тканевой дисплазии. Выявлена сопутствующая патология — частичная атрофия зрительного нерва, нарушение осанки. По результатам экскреторной урографии цистографии патология органов мочевой системы у девочки не была выявлена. По месту жительства назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительно без положительного эффекта.

Пациентка наблюдается офтальмологом и неврологом. По результатам компьютерной томографии головного мозга органической патологии не выявлено. В связи с отставанием в психомоторном развитии девочка обучается в специализированной школе.

При поступлении в клинику в возрасте 8 лет самочувствие было удовлетворительным. Физическое развитие соответствовало возрасту (масса тела 30,5 кг; длина тела 126 см; S = 1,1 м²). Выявлено нарушение осанки, сутулость, плосковальгусная установка стоп, диффузная мышечная гипотония, горизонтальный нистагм. Кожные покровы бледные, истончены, пониженной влажности и эластичности; пальцы рук и ног длинные, тонкие, продольная бороздчатая исчерченность; «лакированная» поверхность ногтей, слоистость и ломкость ногтевых пластин, тонкие, редкие волосы. Бледность слизистых оболочек; период сменного прикуса, постоянные зубы «шиповидной» формы. Девочка плохо переносит жаркое время года в связи с нарастанием сухости кожных покровов, сопровождающейся зудом.

При офтальмологическом обследовании диагностирован двусторонний центральный очаговый хориоретинит в рубцовой стадии, частичная атрофия

зрительных нервов обоих глаз. В психоневрологическом статусе отмечены смешанные специфические расстройства психологического развития, задержка психического развития, нарушение процесса формирования речи и письма (общее недоразвитие речи 3-го уровня, дизартрия, заикание легкой степени).

В клиническом анализе крови (забор крови через 7 дней после инъекции В₁₂) обнаружены анемия легкой степени тяжести (Hb 103 г/л, эр. $2,87 \times 10^{12}$ /л, Ht 29,6%), гиперрегенераторная (Ret 19%), гиперхромная (MCH 35,9 пг), макроцитарная (MCV 103 фл), снижение уровня гаптоглобина (менее 0,08 г/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы (264 ЕД/л). Показатели сывороточного железа, трансферрина, ферритина, общего и непрямого билирубина без отклонений от нормы. Содержание фолиевой кислоты (17 нмоль/л) и витамина В₁₂ (794 пмоль/л) в пределах нормы. Других изменений в биохимическом анализе крови, сдвига кислотно-основного состояния крови, снижения скорости клубочковой фильтрации, изменений в показателях гормонов щитовидной железы, кортизола, ренина, паратгормона не выявлено.

Глистных инвазий (аскаридоз, описторхоз, трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз) не обнаружено. В общем анализе мочи определялась персистирующая протеинурия (суточная потеря белка 0,63 г/м² в сутки), глюкозурии не было. В общем анализе мочи максимальная протеинурия достигала 3,73 г/л, минимальная 0,3 г/л, суточная потеря белка 0,69 г/сут (0,63 г/м² в сутки). Посев мочи (трижды) отрицательный. Экскреция с мочой кальция 12 мг/сут, фосфатов 0,2 г/сут, оксалатов 9 мг/сут, уратов 0,1 мг/сут.

Проведенные исследования показали отсутствие антител к париетальным клеткам и фактору Касла и не подтвердили наличия аутоиммунного гастрита как причины дефицита витамина В₁₂. По данным аудиометрии нарушения слуха у пациентки не выявлено.

При проведении молекулярно-генетического исследования (прямое секвенирование по Сэнгеру) с учетом происхождения девочки генетический поиск был ограничен повторяющимися мутациями в гене *CUBN*, распространенными в Финляндии: p.Pro1297Leu, c.1230+1G>A и p.Gly613fs. Указанные мутации не выявлены.

Обсуждение и заключение

Нами представлено клиническое наблюдение редкого наследственного синдрома Имерслунд–Гресбека у девочки 8 лет. За полвека с момента первого описания зарегистрировано около 300 случаев, не у всех пациентов заболевание протекает с протеинурией и не всем проведено молекулярно-генетическое подтверждение [1–13]. Наблюдавшемуся нами ребенку диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных: сочетание протеинурии и В₁₂-дефицитной анемии, сроки появления которых соответствуют сведениям литературы [1, 8, 15]. Проводимая заме-

стителная терапия цианокобаламином привела к положительной динамике массоростовых параметров, улучшению показателей крови, уменьшению протеинурии, что отмечено в других работах [15, 16, 23]. На наличие протеинурии при синдроме Имерслунд–Гресбека указано другими авторами [24–26].

По результатам обследования у пациентки не выявлено врожденной аномалии органов мочевой системы и нефротического синдрома. Мочевой синдром характеризовался персистирующей протеинурией. Показаний к проведению биопсии почки не выявлено. В литературе отсутствуют клинико-лабораторные данные, свидетельствующие об иммунокомплексном и аутоиммунном гломерулонефрите при синдроме Имерслунд–Гресбека [1, 2, 5].

Согласно сведениям литературы, показатели железо-комплекса у пациентов указывают на отсутствие дефицита железа в крови и в тканевом депо. У нашей пациентки сниженный уровень гаптоглобина и повышенный показатель лактадегидрогеназы можно объяснить внутрисосудистым гемолизом макроци-

тов. У девочки были исключены глистная инвазия, атрофический гастрит, которые могли явиться причиной В₁₂-дефицитной анемии. Изменения ЦНС и зрительного анализатора, вероятно, обусловлены перенесенной внутриутробной токсоплазмозной инфекцией. Отсутствие распространенных в Финляндии мутаций p.Pro1297Leu, c.1230+1G>A и p.Gly613fs гена *CUBN* диктует необходимость продолжения молекулярно-генетического исследования и поиска других мутаций генов *CUBN* и *AMN*.

Сведения литературы и собственные данные свидетельствуют о необходимости наблюдения ребенка гематологом и нефрологом, проведения пожизненной терапии цианокобаламином. Прогноз для жизни благоприятный. При выявлении у детей протеинурии и макроцитарной гиперхромной анемии необходимо исключать синдром Имерслунд–Гресбека, проводить определение содержания витамина В₁₂ в крови, молекулярно-генетическое исследование с анализом генов *CUBN* и *AMN*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Imerlund O.* Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr Scand* 1960; 1:1–115.
2. *Gräsbeck R., Gordín R., Kantero I. et al.* Selective vitamin B₁₂ malabsorption and proteinuria in young people. *Acta Med Scand* 1960; 167:289–296.
3. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. <http://mkb-10.com>. [International Classification of Diseases and Related Health Problems. <http://mkb-10.com>. (in Russ)]
4. OMIM; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=261100>
5. *Gräsbeck R.* Imerlund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 17. DOI: 10.1186/1750-1172-1-17.
6. *Del Baldo G., Marabini C., Albano V. et al.* Imerlund–Grasbeck Syndrome (selective B12 malabsorption): Think about it also in Down’s syndrome! *Digestive and Liver Disease* 2016; 48 (4), 274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.088>
7. *De Filippo G., Rendina D., Rocco V., Esposito T., Gianfrancesco F., Strazzullo P.* Imerlund–Gräsbeck syndrome in a 25-month-old Italian girl caused by a homozygous mutation in *AMN*. *Ital J Paediatr* 2013; 39: 58. DOI: 10.1186/1824-7288-39-58.
8. *Storm T., Zeitz C., Cases O., Amsellem S., Verroust P.J., Madсен M. et al.* Detailed investigations of proximal tubular function in Imerlund–Gräsbeck syndrome. *BMC Med Genet* 2013; 14: 111. DOI: 10.1186/1471-2350-14-111.
9. *Beech C.M., Liyanarachchi S., Shah N.P., Sturm A.C., Sadiq M.F., de la Chapelle A., Tanner S.M.* Ancient founder mutation is responsible for Imerlund–Gräsbeck Syndrome among diverse ethnicities. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 74. DOI: 10.1186/1750-1172-6-74.
10. *Tanner S.M., Li Z., Bisson R., Acar C., Oner C., Oner R. et al.* Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B12: founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East. *Hum Mutat* 2004; 23(4): 327–333. DOI: 10.1002/humu.20014.
11. *Aminoff M., Carter J.E., Chadwick R.B., Johnson C., Gräsbeck R., Abdelaal M.A. et al.* Mutations in *CUBN*, encoding the intrinsic factor–vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia. *Nat Genet* 1999; 21(3): 309–313. DOI: 10.1038/6831.
12. *Tanner S.M., Sturm A.C., Baack E.C., Liyanarachchi S., de la Chapelle A.* Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 56. DOI: 10.1186/1750-1172-7-56.
13. *Luder A.S., Tanner S.M., de la Chapelle A., Walter J.H.* Amnionless (*AMN*) mutations in Imerlund–Gräsbeck syndrome may be associated with disturbed vitamin B(12) transport into the CNS. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3): 493–496. DOI: 10.1007/s10545-007-0760-2.
14. *Montgomery E., Sayer J.A., Baines L.A., Hynes A.M., Vega-Warner V., Johnson S., Goodship J.A., Otto E.A.* Novel compound heterozygous mutations in *AMN* cause Imerlund–Gräsbeck syndrome in two half-sisters: a case report. *BMC Med Genet* 2015; 16: 35. DOI:10.1186/s12881-015-0181-2.
15. *Broch H., Imerlund O., Monn E., Hovig T., Seip M.* Imerlund–Gräsbeck anemia. A long-term follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(2): 248–253.
16. *Goudarzipour K., Zavvar N., Behnam B., Ahmadi M.A.* Imerlund-Grasbeck syndrome in a 5-year-old Iranian boy. *Indian J Nephrol* 2016; 26(6): 455–457. DOI: 10.4103/0971-4065.175984.
17. *Laxminarayana K.P.H., Yeshvanth S.K., Shetty J.K., Permi H.S., Rao C.* Unusual Cause of Childhood Anemia: Imerlund Grasbeck Syndrome. *J Lab Physicians* 2011; 3(2): 113–115. DOI: 10.4103/0974-2727.86845.
18. *Krzemień G., Turczyn A., Szmigielska A., Roszkowska-Blaim M.* Vit. B₁₂ deficiency in children (Imerlund–Gräsbeck syndrome in two pairs of siblings). *Dev Period Med* 2015; 19(3 pt 2): 351–355.
19. *Gräsbeck R., Tanner S.M.* Juvenile selective vitamin B₁₂ malabsorption: 50 years after its description—10 years of genetic testing. *Pediatr Res* 2011; 70: 222–228. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182242124.
20. *Lin S.H., Sourial N.A., Lu K.C., Hsueh E.J.* Imerlund–Grasbeck syndrome in a Chinese family with distinct skin lesions refractory to vitamin B12. *J Clin Pathol* 1994; 47(10): 956–958.

21. Madhavan S., Vijayakumar M., Rajajee S., Nammalwar B.R. Imerslund-Grasbeck Syndrome: Association With Diabetes Mellitus. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 251–253.
22. Gräsbeck R. Megaloblastic anaemia. *Hematology* 2005; 10: 227–228. DOI: 10.1080/10245330512331390384.
23. Сатаева М.С., Астапкевич Л.А., Рахимбекова Г.А., Ахматуллина С.К., Клодзинский А.А., Нefeldова Е.Д., Маслова Н.В. Синдром Имерслунд–Гресбека – второе из древнейших аутомно-рецессивных заболеваний человека. *Клиническая медицина Казахстана* 2013; 27(1): 79–81 [Sataeva M.S., Astapkevich L.A., Rakhimbekova G.A., Akhmatullina S.K., Klodzinskij A.A., Nefedova E.D., Maslova N.V. Syndrome Imerslund–Gresbek – is the second of the oldest autosomal recessive diseases. *Klinicheskaya meditsina Kazahstana* 2013; 27(1): 79–81. (in Russ)]
24. Nielsen R., Christensen E.I. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 813–822. DOI: 10.1007/s00467-009-1381-9.
25. Настаушева Т.Л., Ситникова В.П., Швырев А.П., Стахурлова Л.И., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г. и др. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии. *Нефрология* 2011; 2: 70–76. [Nastausheva T. L., Sitnikova V.P., Shvyrev A.P., Stakhurlova L.I., Sten'shinskaya E.V., Zvyagina T.G. et al. Proteinuria in children and adolescents: aetiology, diagnostic algorithms, treatment principles. *Nefrologiya* 2011; 2: 70–76. (in Russ)]
26. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. Руководство для врачей. Спб: Питер, 2001; 384. (Papayan A.V., Zhukova L.Yu. Anemia in children. A guide for physicians. Spb: Piter, 2001; 384. (in Russ)]

Поступила 06.03.17

Received on 2017.03.06

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки статьи.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.