

ОБЗОР

УДК 616.411-003.971

**ТИАМИН-ЗАВИСИМАЯ МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ (TRMA)  
ИЛИ СИНДРОМ РОДЖЕРСА**

**Карасов И.А., Колесникова Ю.А.**

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru*

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (Thiamin-Responsive Megaloblastic Anemia), также известная как синдром Роджерса, представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется триадой характерных симптомов: мегалобластной анемией, сахарным диабетом и нейросенсорной тугоухостью. Эти особенности проявляются в младенчестве, но могут возникать в подростковом возрасте. Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (TRMA) была впервые описана в 1969 г. Роджерсом и соавт. Они выдвинули гипотезу, что причиной анемии является нарушение метаболизма витамина В1, что было эмпирически подтверждено коррекцией последней после перорального приема тиамина. Дисфункция высокоаффинного переносчика тиамина (THTR-1), ответственного за трансмембранный транспорт витамина В1, вызывает анемию, а также экстрамедуллярное повреждение. Диагностика основана на выявлении вариаций в гене SLC19A2, кодирующем высокоаффинный переносчик тиамина. Этот переносчик в основном присутствует в гемопоэтических стволовых клетках, бета-клетках поджелудочной железы и клетках внутреннего уха, что объясняет основные клинические проявления заболевания. Лечение основывается на пожизненном приеме тиамина в фармакологических дозах, который корректирует анемию и может замедлить развитие диабета. Однако добавление тиамина не устраняет уже существующие дефекты слуха.

**Ключевые слова:** мегалобластная анемия, нейросенсорная тугоухость, дефицит тиамина, мутационный анализ ДНК

**THIAMIN-RESPONSIVE MEGALOBLASTIC ANEMIA (TRMA)  
ALSO KNOWN AS ROGERS SYNDROME**

**Karasov I.A., Kolesnikova Yu.A.**

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru*

Thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA), aka Rogers syndrome, is a rare genetic disease characterized by three main components: megaloblastic anemia, diabetes mellitus and sensorineural deafness. Those features occur after birth, but may arise during adolescence. Diagnosis relies on variations in the SLC19A2 gene, encoding for a high affinity thiamine transporter. This transporter exist in hematopoietic stem cells, pancreatic beta cells and inner ear cells. Based on a multidisciplinary medical care, treatment resides on lifelong thiamine oral supplementation at pharmacological doses, which reverses anemia and may delay development of diabetes and relief some other symptoms. This article tells about epidemiology, clinical signs, diagnostic and treatment features of thiamine-responsive megaloblastic anemia. TRMA is inherited in an autosomal recessive manner. At conception, each sib of an affected individual has a 25% chance of being affected, a 50% chance of being an asymptomatic carrier, and a 25% chance of being unaffected and not a carrier. Carrier testing for at-risk relatives and prenatal testing for a pregnancy at increased risk are possible for families in which the SLC19A2 pathogenic variants have been identified in the affected family member.

**Keywords:** megaloblastic anemia, sensorineural deafness, thiamine deficiency, DNA mutation analysis

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (TRMA) была впервые описана в 1969 г. Роджерсом и соавт. [1, 2]. Они выдвинули гипотезу, что причиной анемии является нарушение метаболизма витамина В1, что было эмпирически подтверждено коррекцией последней после перорального приема тиамина. Дисфункция высокоаффинного переносчика тиамина (THTR-1), ответственного за трансмембранный транспорт витамина В1, вызывает анемию, а также экстрамедуллярное повреждение (бета-клетки и клетки внутреннего уха) [3]. Редкость данного заболевания и неосведомленность медицинского персонала часто являются причиной задержки начала диагностики и лечения. Как правило, источником

информации о данной патологии в научной печати являются отдельные сообщения о клинических случаях.

*Эпидемиология*

Патология встречается редко, в литературе описано менее ста отдельных клинических случаев [1]. Распространенность и заболеваемость доподлинно неизвестны. Большинство случаев происходит из изолированных сообществ или других общин, где распространены близкородственные связи (что объясняется аутосомно-рецессивным характером наследования). Как правило, это страны Ближнего, Среднего Востока или Центральной Азии: Иран, Турция, Индия, Пакистан. Опубликованы случаи диа-

гностики в Китае и Японии [1, 4]. В Европе описано несколько случаев у представителей европеоидов без анамнеза близкородственных связей [1, 5].

#### *Патофизиология*

Витамин В1 – водорастворимый витамин, который в высоких концентрациях содержится во всех тканях, особенно в скелетных мышцах, сердце, печени, почках и головном мозге. Его основная активная форма – пирофосфат тиамин. Он участвует в нескольких основных энергетических метаболических процессах: превращении пирувата в ацетил-коэнзим А в цикле Кребса (как кофактор пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы), пентозофосфатном пути (как кофакторе транскетотазы) [1, 6], и в катаболизме разветвленных аминокислот, таких как лейцин, изолейцин и валин [1, 7, 8]. Витамин В1 также играет пока не совсем ясную роль в нервной проводимости, независимо от его роли в качестве кофактора [6].

Витамин В1 поступает почти исключительно с пищей, рекомендуемая суточная потребность варьируется от 1,1 мг до 1,4 мг в зависимости от возраста и пола [1]. Он всасывается в основном тощей кишкой и дистальным отделом подвздошной кишки [5], а затем проходит через клетки слизистой оболочки пищеварительного тракта в дефосфорилированной форме, прежде чем попасть в кровоток с помощью насоса Na<sup>+</sup>-АТФ-азы. Внутриклеточный транспорт витамина В1 происходит двумя основными путями [1]:

1) при физиологических концентрациях в плазме (< 1 моль / л) через насыщаемые транспортеры с высоким сродством (к которым относится белок THTR-1);

2) при более высоких концентрациях в основном за счет пассивной диффузии через клеточную мембрану. В клетке витамин В1 превращается в свою активную форму, тиаминпирофосфат, тиаминпирофосфокиназу. SLC19A2, кодирующий белок THTR-1, изменяет функцию транспортера [3]. Таким образом, при физиологических концентрациях витамина В1 (поступление только с пищей) внутриклеточный транспорт неэффективен.

Транспортер THTR-1 в основном локализован в бета-клетках поджелудочной железы [1, 9], клетках улитки внутреннего уха и гематопоэтических тканях, что объясняет классически описанную клинко-биологическую триаду: мегалобластная или сидеробластная анемия, инсулиноподобный диабет, зависимая и нейросенсорная глухота. В других клетках организма дру-

гой транспортер с высоким сродством к витамину В1 (THTR-2), кодируемый геном SLC19A3, остается функциональным и обеспечивает внутриклеточный транспорт витамина В1 [1, 10].

Ежедневный пероральный прием витамина В1 приводит к увеличению концентрации в сыворотке и, таким образом, к пассивной диффузии витамина через клеточную мембрану [1].

#### *Клинические и биологические проявления*

Анемия – одно из основных проявлений TRMA, часто обнаруживаемое в раннем возрасте (младенческом или детском). Представляет собой макроцитарную регенераторную анемию без дефицита железа.

Диагностический поиск начинается со стандартных исследований, используемых при подобных анемиях (поиск признаков гемолиза, функции почек и щитовидной железы). Считается, что мегалобластоз возникает из-за дефицита синтеза РНК, вторичного по отношению к снижению уровня внутриклеточной концентрации витамина В1 [11]. Тяжесть анемии варьируется, некоторые авторы описывают уровень гемоглобина менее 70 г/л при первичном обращении пациентов. Лейкопения и тромбоцитопения встречаются редко, возможно, из-за различной потребности в витамине В1 клеток предшественников этих гемопоэтических ветвей [12]. Если лейкопения и тромбоцитопения присутствуют, они обычно умеренные. Однако в литературе описаны случаи панцитопении [5].

Диабет – еще один обязательный компонент TRMA, обычно начинающийся рано (часто в возрасте до 5 лет [13]). Начало острое, со значительной гипергликемией и необходимостью быстрого начала инсулинотерапии. Описаны случаи диабета, выявленного при начальной декомпенсации кетоацидоза [14].

Витамин В1 необходим для правильного функционирования бета-клеток поджелудочной железы, участвующих в трансмембранном транспорте глюкозы и секреции инсулина. При TRMA диабет не является аутоиммунным по определению (отсутствие аутоантител при диабете 1 типа [14]). Как следствие, добавка витамина В1 не имеет терапевтического эффекта у пациентов с диабетом 1 типа [15].

Последнее проявление синдрома Роджерса – нейросенсорная тугоухость. Поражение слуха часто обнаруживается в детстве и, как правило, позже анемии и диабета. Частичная потеря слуха действительно может остаться незамеченной в первые несколько месяцев или лет жизни. Повреждение

слуха вызвано присутствием транспортера THTR-1 во внутренних волосковых клетках [1], которые представляют собой структуру, расположенную в Кортиевом органе. Смещение волосков клеток звуковой волной вызывает выброс нейротрансмиттеров, которые при помощи проводящих путей передают сигнал в слуховые области мозга. В экспериментах на мышах была смоделирована подобная повреждению волосковых клеток при синдроме Роджерса ситуация: в исследовании было показано, что дефицит витамина В1 у мышей вызывает преждевременный апоптоз этих вибрационных клеток, что клинически приводит к слуховой невропатии [16].

#### *Другие клинические проявления*

В дополнение к триаде, описанной выше, как часть синдрома могут возникать и другие расстройства. Так, поражение сердца было зарегистрировано более чем в четверти описанных случаев – у 27% пациентов с TRMA [3]. Сердечно-сосудистые проявления, описанные в литературе, разнообразны: фибрилляция предсердий и наджелудочковая тахикардия, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, аномалия Эбштейна, нарушения внутрисердечной проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса) [17, 18]. Роль гена SLC19A2 в патогенезе этих сердечных заболеваний в настоящее время неизвестна.

Также в литературе встречается информация о следующих офтальмологических проявлениях синдрома Роджерса: пигментная ретинопатия (дистрофия колбочек и палочек), атрофия зрительного нерва, макулопатия, постоянный нистагм [17, 18]. Объясняется это тем, что белок THTR-1 также обнаружен в клетках пигментного эпителия сетчатки. При нарушении трансляции THTR-1 не обеспечивается трофику сетчатки, что приводит к неоптимальному ее функционированию. Необходимо отметить, что прием витамина В1 не влияет на зрение и дальнейший прогноз в случае уже существующего повреждения сетчатки [1, 18]. Описаны редкие случаи неврологических проявлений: эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения, задержка роста и веса у детей [19]. Однако не стоит забывать, что так же хорошо известны связанные с дефицитом тиамин патологии другой этиологии, например синдром Вернике и другие [20–24].

#### *Диагностические критерии*

Диагноз TRMA складывается из нескольких компонентов: вышеупомянутые

проявления (классическая триада), мегалобластная и/или сидеробластная анемия на миелограмме, наличие других случаев синдрома Роджерса в семье, этническое происхождение (Ближний или Средний Восток), частичное улучшение или полная ремиссия анемии после приема витамина В1. Окончательный диагноз ставится путем выявления патологических аллелей гена SLC19A2 с помощью молекулярно-генетического исследования [25–28].

Однако клинические проявления могут вводить в заблуждение, так как анемия, диабет и тугоухость не возникают при рождении, а развиваются постепенно [4]. Генетический дефект гена SLC19A2 проявляется в 100% случаев (полная пенетрантность), однако выражается по-разному, о чем свидетельствует разница в степени выраженности проявлений в разных случаях. Описаны пациенты с TRMA без одного из трех основных симптомов [19]. Наличие двух основных признаков из трех у одного и того же пациента должно указывать на диагноз. В случае сомнений по поводу дифференциального диагноза может потребоваться генетический анализ [29].

Аутосомно-рецессивное наследование синдрома заподозрили Haworth et al. [28–30] еще в 1982 г. на основе исследования двух пациентов пакистанского происхождения, принадлежащих к одной семье, подтвержденного в 1984 г. Mandel et al. [31] благодаря пяти другим пациентам. «Виновный» ген был установлен в 1999 г. Labay et al. [32], которые также предположили, что причиной синдрома является дисфункциональный транспортный белок витамина В1.

Ген SLC19A2 расположен на длинном плече хромосомы 1 (положение 1q23.3) и кодирует рецептор высокоаффинного тиамин (THTR-1). Он принадлежит к семейству генов, известных как SLC (для переносчиков растворенных веществ или переносчиков растворенных веществ), которое включает не менее 400 других генов, кодирующих белки, специализирующиеся на трансмембранном переносе различных молекул (аминокислот, олигопептидов, глюкозы и других сахаридов, катионов) и неорганические анионы). На сегодняшний день ген SLC19A2 является единственным идентифицированным при синдроме. С момента открытия гена было описано более 30 различных, преимущественно гомозиготных мутаций. Большинство мутаций продуцируют преждевременные стоп-кодоны, ответственные за усеченную и нефункциональную форму белка THTR-1. Лишь меньшая часть вызывает точечное изменение аминокислот в структуре белка [1, 4, 23].

Генетический скрининг проводится несколькими способами в зависимости от необходимости: целевое секвенирование гена SLC19A2 в случае уверенности в диагнозе или набор генов (ассоциация с другими генами, которая может дать такую же клиническую картину) при атипичных проявлениях [1].

В литературе нет стандартизированного протокола диагностики TRMA. Из-за повреждений, описанных выше, в случае диагностического подозрения или наличия доказательств кажется правомерным провести следующие исследования:

– анализ мазка крови и миелограммы на мегалобластную или сидеробластную анемию;

– стандартная биологическая оценка анемии, в частности дозировка витаминов B9 и B12 и ферритина в поисках дефицита другого витамина и/или железа, который может указывать на другую этиологию. Примечательно, что концентрация витамина B1 в сыворотке крови обычно нормальная;

– оценка слуховой функции;

– обследование на сахарный диабет: уровень сахара в крови натощак, оральная гипергликемия, дозировка гликированного гемоглобина;

– при наличии диагноза диабет: определение антител, обнаруживаемых при диабете 1 типа (аутоантитела к инсулину, анти-GAD65 и анти-IA2), оценка повреждения органов-мишеней диабета;

– полное офтальмологическое обследование на предмет повреждения сетчатки, желтого пятна или зрительного нерва (первичное поражение или в контексте диабета);

– кардиологическое обследование с использованием как минимум одной электрокардиограммы и трансторакального ЭХО-КГ;

– специализированная помощь с генетическим консультированием.

В случае диагноза TRMA рекомендуется специализированное генетическое лечение со скринингом ближайших родственников (родителей, братьев и сестер, потомков) [4]. Поскольку наследование является аутосомно-рецессивным, применяются следующие общие правила:

– родители индивидуума с заболеванием являются облигатными гетерозиготами по патогенному варианту гена SLC19A2;

– гетерозиготные (бессимптомные) носители не подвержены риску развития заболевания;

– родные братья и сестры пациента с заболеванием имеют 25% шанс заболеть, 50% шанс быть бессимптомным носителем мутации, 25% шанс не иметь мутации.

Пренатальная диагностика может быть выполнена при беременности с высоким риском на основе генетического анализа клеток плода, полученных с помощью амниоцентеза.

Частота посещений врача и обследований определяется индивидуально. Это зависит от тяжести симптомов заболевания. Однако рекомендуется регулярный мониторинг (примерно раз в год) следующих параметров: анализ крови, ретикулоциты, скрининг на диабет (гликированный гемоглобин, глюкоза крови), аудиометрия, а также осмотры кардиолога, невролога и офтальмолога [23]. В целом объем исследований является подходящим и при других вариантах дефицита тиамин [25, 26].

### *Лечение*

Лечение основано, с одной стороны, на ежедневном пероральном приеме витамина B1, а с другой стороны, на симптоматическом лечении различных проявлений синдрома. Во всех случаях необходимо предложить многопрофильную помощь (педиатр, затем терапевт, генетик, гематолог, эндокринолог, ЛОР, кардиолог, другие специалисты в зависимости от необходимости). Врач-терапевт (а в реалиях СНГ в первую очередь участковый врач-терапевт) играет важную роль в диагностике TRMA из-за редкости этого синдрома и возможности регулярно наблюдать пациента. Поскольку терапевт является специалистом первой линии после перехода пациента из-под наблюдения педиатрической службы, его тщательное наблюдение за органами-мишенями и возможное обращение за консультациями к другим специалистам могут значительно влиять на прогноз.

### *Прием витамина B1*

Дозы приема тиамин при разных патологиях являются дискуссионным вопросом [33–37]. Были предложены различные дозировки витамина B1: от 25 до 100 мг/день [1, 23] или даже больше, без каких-либо конкретных исследований по этому вопросу. Предпочтительный путь введения – пероральный. В целом пероральное или парентеральное лечение витамином B1 безопасно, недорого, без серьезных побочных эффектов или известной токсичности [1, 24]. Лечение нормализует уровень гемоглобина, как правило, в течение месяца [1, 8, 10]. Макроцитоз, с другой стороны, не исправляется сам собой, что свидетельствует о сохранении аномалии эритропоэза, несмотря на прием витамина B1, что еще не выяснено. В период полового созревания добавок может оказаться недостаточно

для коррекции анемии, что потребует пере-  
ливания крови [13].

Что касается диабета, ранний прием  
витамина В1 в педиатрической популяции  
позволяет относительно контролировать  
уровень сахара в крови, что позволяет сни-  
зить дозировку лечения инсулином или от-  
срочить его введение [10, 38–40]. Однако  
этот эффект витамина В1 ослабевает в под-  
ростковом или взрослом возрасте, в течение  
которого обычно становится необходима  
постоянная терапия инсулином [13].

Прием витамина В1, даже при усло-  
вии начала в раннем возрасте (до 20 меся-  
цев), похоже, не предотвращает поврежде-  
ние улитки [1], которое проявляется  
постепенно. После манифестации это со-  
стояние необратимо, несмотря на лечение  
витаминами [16]. Некоторые авторы, одна-  
ко, отмечают, что прием витаминов замед-  
ляет прогрессирование глухоты [41].

#### Симптоматическое лечение

Диабет, сердечно-сосудистые или невро-  
логические расстройства необходимо ле-  
чить в соответствии с клиническими реко-  
мендациями по данным специальностями.  
Что касается тугоухости, возможно исполь-  
зование слуховых аппаратов или даже кох-  
леарная имплантация [1, 38–40].

#### Заключение

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия – это редкий синдром генетического происхождения, связанный с мегалобластной анемией, диабетом и нейросенсорной тугоухостью. Его причина – нарушение функции транспортера, обеспечивающего транспорт витамина В1 в клетках. Раннее введение добавок витамина В1 позволяет контролировать анемию, позволяет индуцировать временную коррекцию диабета. Однако лечение, похоже, не играет роли при уже развившейся нейросенсорной тугоухости [1, 42, 43]. Качество лечения осложненных, связанных с диабетом, анемией и потенциальным сердечным и неврологическим повреждением, определяет прогноз и выживаемость у пациентов не только с данной патологией, но и с дефицитом тиамина другой этиологии [44, 45]. Пример синдрома Роджерса также может служить очередным напоминанием о важности полноценного витаминизированного питания для формирования физически здорового общества, а также в очередной раз обратиться к проблемам неравенства в современном мире, поскольку в развивающихся странах довольно часто рацион большинства населения недостаточно разнообразен [46–48].

#### Список литературы

1. Lu H., Lu H., Vaucher J., Tran C., Vollenweider P., Castioni J. L'anémie mégaloblastique thiamine dépendante ou syndrome de Rogers: une revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2018. No. 1 (40). P. 1–8. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.06.
2. Subramanian V.S., Marchant J.S., Parker I., Said H.M. Cell biology of the human thiamine transporter-1 (hTHT1): intracellular trafficking and membrane targeting mechanisms. *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278. P. 976–84.
3. Mikstiene V., Songailiene J., Byckova J., Rutkauskienė G., Jasinskiene E., Verkauskienė R., Lesinskas E., Utkus A. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous SLC19A2 gene mutation identified. *Am J Med Genet A*. 2015. Vol. 167. P. 1605–1609.
4. Pichler H., Zeitlhofer P., Dworzak M.N., Diakos C., Haas O.A., Kager L. Thiamine responsive megaloblastic anemia (TRMA) in an Austrian boy with compound heterozygous SLC19A2 mutations. *Eur J Pediatr*. 2012. No. 171. P. 1711–1715.
5. Franzese A., Fattorusso V., Mozzillo E. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. In: *Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities*. Karger Publishers. 2017. P. 49–54.
6. Hutson S.M., Sweatt A.J., Lanoue K.F. Branched-chain [corrected] amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *J Nutr*. 2005. Vol. 135 (6 Suppl). P. 1557–1564.
7. Lonsdale D. Thiamin. *Adv Food Nutr Res*. 2018. No. 83:1. P. 56. DOI: 10.1016/bs.afnr.2017.11.001.
8. Pacci F., Tesone A., Laudi N., Laudi E., Cretti A., Pini S., Varesco F., Colombo C. The Relevance of Thiamine Evaluation in a Practical Setting. *Nutrients*. 2020. Vol. 13. No. 12 (9). P. 2810. DOI: 10.3390/nu12092810.
9. Akin L., Kurtoglu S., Kendirci M., Akin M.A., Karakükçü, Ü.M. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011. No. 3. P. 36–39.
10. McIntyre N., Stanley N.N. Cardiac beriberi: two modes of presentation. *Br Med J* 1971. No. 3. P. 567–569.
11. Mee L., Nabokina S.M., Sekar V.T., Subramanian V.S., Maedler K., Said H.M. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009. No. 297. P. 197–206.
12. Ricketts C.J., Minton J.A., Samuel J., Ariyawansa I., Wales J.K., Lo I.F., Barret T.G. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome: long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr*. 2006. No. 95. P. 99–104.
13. Potter K., Wu J., Lauzon J., Ho J. Beta cell function and clinical course in three siblings with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA) treated with thiamine supplementation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 30. No. 2. P. 241–246.
14. Pomero F., Allione A., Molinar Min A., La Selva M., Porta M. Thiamine, beta cell function and peripheral glucose utilization in thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA) syndrome. *Acta Diabetol*. 2000. No. 37. P. 103.
15. Viana M.B., Carvalho R.I. Thiamine-responsive megaloblastic anemia, sensorineural deafness, and diabetes mellitus: a new syndrome? *J Pediatr*. 1978. No. 93. P. 235–238.
16. Lagarde W.H., Underwood L.E., Moats-Staats B.M., Calikoglu A.S. Novel mutation in the SLC19A2 gene in an African-American female with thiamine-responsive anemia syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004. No. 125. P. 299–305.
17. Ganesh R., Ezhilarasi S., Vasanthi T., Gowrishankar K., Rajajee S. Thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome. *Indian J Pediatr*. 2009. No. 76. P. 213–214.
18. Kattah J.C. The Spectrum of Vestibular and Ocular Motor Abnormalities in Thiamine Deficiency. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017. No. 17 (5). P. 40. DOI: 10.1007/s11910-017-0747-9.

19. Shaw-Smith C., Flanagan S.E., Patch A-M., Grulich-Henn J., Habeb A.M., Hussain K. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes*. 2012. No. 13. P. 314–321.
20. Latt N., Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J*. 2014. No. 44 (9). P. 911–915. DOI: 10.1111/imj.12522.
21. Chandrakumar A., Bhardwaj A., Jong G.W. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018. Vol. 2. No. 30 (2). P. 153–162. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0075.
22. Besci T., Evren G., Körođlu T.F. Wernicke Encephalopathy and Lactic Acidosis in Thiamine Deficiency. *Indian Pediatr*. 2020. Vol. 15. No. 57 (4). P. 369–370.
23. Brinkman D.J., Bekema J.K., Kuijnhoven M.A., Wijnia J.W., Dekker M.J., van Agtmael M.A. Thiamine bij een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie [Thiamine in patients with alcohol use disorder and Wernicke's encephalopathy]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017. No. 161. P. 931.
24. Fujikawa T., Sogabe Y. Wernicke encephalopathy. *CMAJ*. 2020. Vol. 10. No. 192 (6). P. 143. DOI: 10.1503/cmaj.190998.
25. Onishi H., Uchida N., Itami K., Sato M., Tamura S., Kurosaki A., Ishida M. Subclinical thiamine deficiency: What is the most appropriate method of diagnosis and treatment? *Palliat Support Care*. 2020. No. 18 (5). P. 614–616. DOI: 10.1017/S147895152000098X.
26. Whitfield K.C., Bourassa M.W., Adamolekun B., Bergeron G., Bettendorff L., Brown K.H., Cox L., Fattal-Valevski A., Fischer P.R., Frank E.L., Hiffler L., Hlaing L.M., Jeffers M.E., Kapner H., Kounnavong S., Mousavi M.P.S., Roth D.E., Tsaloglou M.N., Wieringa F., Combs G.F. Jr. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*. 2018. No. 1430 (1). P. 3–43. DOI: 10.1111/nyas.13919.
27. Abdou E., Hazell A.S. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res*. 2015. No. 40 (2). P. 353–361. DOI: 10.1007/s11064-014-1430-z.
28. Meire F.M., Lemmens K., Ens-Dokkum M.H. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2000. No. 21. P. 243–250.
29. Wood M.C., Tsiouris J.A., Velinov M. Recurrent psychiatric manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome due to a novel mutation c.63 71 delACC-GCTC in the gene SLC19A2. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014. Vol. 68. No. 6. P. 487.
30. Raz T., Labay V., Baron D., Szargel R., Anbinder Y., Barrett T. The spectrum of mutations, including four novel ones, in the thiamine-responsive megaloblastic anemia gene SLC19A2 of eight families. *Hum Mutat*. 2000. No. 16. P. 37–42.
31. Mandel H., Berant M., Hazani A., Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the «thiamine-responsive anemia syndrome». *N Engl J Med*. 1984. No. 311. P. 836–838.
32. Labay V., Raz T., Baron D., Mandel H., Williams H., Barrett T., Szargel R., McDonald L., Shalata A., Nosaka K., Gregory S., Cohen N. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1999. Vol. 22. No. 3. P. 300–304. DOI: 10.1038/10372.
33. Bahat H., Reisler G., Brandriss N., Bar-Chaim A., Goldman M. Thiamine Deficiency in Adolescents with Eating Disorders: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2020. Vol. 13. No. 12 (5). P. 1396. DOI: 10.3390/nu12051396.
34. Attaluri P., Castillo A., Edriss H., Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018. No. 356 (4). P. 382–390. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015.
35. Sriram K., Manzanaraes W., Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012. No. 27 (1). P. 41–50. DOI: 10.1177/0884533611426149.
36. Qureshi U.A., Bhat A.S., Qureshi U., Ahmad K., Wani N.A., Bashir A., Akram M. Infantile thiamine deficiency: Redefining the clinical patterns. *Nutrition*. 2021. No. 84. P. 111097. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111097.
37. Nazir M., Lone R., Charoo B.A. Infantile Thiamine Deficiency: New Insights into an Old Disease. *Indian Pediatr*. 2019. Vol. 15. No. 56 (8). P. 673–681.
38. Oishi K., Hofmann S., Diaz G.A., Brown T., Manwani D., Ng L. Targeted disruption of SLC19a2, the gene encoding the high affinity thiamin transporter Thtr-1, causes diabetes mellitus, sensorineural deafness and megaloblastosis in mice. *Hum Mol Genet*. 2002. No. 11. P. 2951–2960.
39. Akbari M.T., Zare Karizi S., Mirfakhraie R., Keikhaei B. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome with Ebstein anomaly: a case report. *Eur J Pediatr*. 2014. No. 173. P. 1663–1665.
40. Boros L.G., Steinkamp M.P., Fleming J.C., Lee W-N.P., Cascante M., Neufeld E.J. Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood*. 2003. No. 102. P. 3556–3561.
41. Hagr A A. Cochlear implant and thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Ann Saudi Med*. 2014. No. 34. P. 78–80.
42. Lei Y., Zheng M.H., Huang W., Zhang J., Lu Y. Wet beriberi with multiple organ failure remarkably reversed by thiamine administration: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018. No. 97 (9). P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000010010.
43. Malsawma J. Infantile Beri Beri: The Mizoram Experience. *Indian Pediatr*. 2020. Vol. 15. No. 57 (4). P. 376–377.
44. Whitfield K.C., Karakochuk C.D., Kroeun H., Hampel D., Sokhoing L., Chan B.B., Borath M., Sophonheary P., McLean J., Talukder A., Lynd L.D., Li-Chan E.C., Kitts D.D., Allen L.H., Green T.J. Perinatal Consumption of Thiamine-Fortified Fish Sauce in Rural Cambodia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2016. Vol. 3. No. 170 (10). P. 162–165. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2065.
45. Adamolekun B., Hiffler L. A diagnosis and treatment gap for thiamine deficiency disorders in sub-Saharan Africa? *Ann N Y Acad Sci*. 2017. No. 1408 (1). P. 15–19. DOI: 10.1111/nyas.13509.
46. Smith T.J., Johnson C.R., Koshy R., Hess S.Y., Qureshi U.A., Mynak M.L., Fischer P.R. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2021. No. 1498 (1). P. 9–28. DOI: 10.1111/nyas.14536.
47. Di Nicolantonio J.J., Liu J., O'Keefe J.H. Thiamine and Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018. No. 61 (1). P. 27–32. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.01.009.
48. Eshak E.S., Arafa A.E. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018. No. 28(10). P. 965–972. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.06.013.