

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 10.02.2019

Принята к печати 10.06.2019

# Семейный случай наследственной гемолитической анемии вследствие носительства аномального нестабильного гемоглобина с низкой аффинностью к кислороду (*Hb Cheverly*)

Е.Л. Кривошеина<sup>1</sup>, Н.Ю. Коваль<sup>2</sup>, Е.Н. Егорова<sup>1</sup>, М.А. Горшкова<sup>1</sup>,  
Н.А. Карамян<sup>3</sup>, Е.А. Литвин<sup>3</sup>, С.Г. Манн<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь

<sup>2</sup> ГБУЗ Тверской области «Детская городская клиническая больница № 1», Тверь

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Кривошеина Елена Леонидовна,  
профессор кафедры педиатрии  
и неонатологии Тверского государственного  
медицинского университета  
Минздрава России.  
Адрес: 170100, Тверь, ул. Советская, 4  
E-mail: elk1941@yandex.ru

Наследственные гемолитические анемии вследствие нестабильного гемоглобина – редкая и малоизученная патология, характеризующаяся вариабельностью клинических проявлений. Для данного заболевания характерно развитие гемолитических кризов на фоне провоцирующего фактора – респираторной инфекции, приема лекарственных препаратов, вызывающих гемолиз. Возраст дебюта зависит от того, в какой из глобиновых цепей происходит замена. В особую группу среди данных заболеваний можно вынести гемолитические анемии, ассоциированные с наличием в эритроцитах структурно аномального нестабильного варианта гемоглобина с низкой аффинностью к кислороду. При этом типе аномального гемоглобина пульсоксиметрия демонстрирует ложно низкие показатели кислородного насыщения крови при повышенной доставке кислорода к тканям. Идентификация гемоглобина важна во избежание неправильной интерпретации низкого кислородного насыщения при пульсоксиметрии в неотложных ситуациях – во время операции, при проведении интенсивной терапии. В статье представлены анализ семейного случая наследственной гемолитической анемии вследствие нестабильного гемоглобина *Cheverly* с описанием основных диагностических этапов, а также разнообразие клинических проявлений данного заболевания. Родители пациента дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** нестабильный гемоглобин, низкая аффинность к кислороду, наследственная гемолитическая анемия, *Hb Cheverly*, семейный случай

Кривошеина Е.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 62–69.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-62-69

© 2019 by NMRC PHOI

Received 10.02.2019

Accepted 10.06.2019

## Family case hemolytic anemia due to abnormal unstable hemoglobin with low oxygen affinity (*Hb Cheverly*)

E.L. Krivosheina<sup>1</sup>, N.Yu. Koval<sup>2</sup>, E.N. Egorova<sup>1</sup>, M.A. Gorshkova<sup>1</sup>, N.A. Karamyan<sup>3</sup>, E.A. Litvin<sup>3</sup>, S.G. Mann<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tver State medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver

<sup>2</sup> City Clinical children's Hospital №1, Tver

<sup>3</sup> Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Hereditary hemolytic anemia caused by unstable hemoglobin is a rare pathology, characterized by variability of clinical manifestations. This disease is characterized by the hemolytic crises, which are frequently associated with infections or taking drugs that cause hemolysis. Age of debut depends on which of the globin chains mutation occurs. Among these diseases, hemolytic anemia associated with the presence of a structurally abnormal unstable hemoglobin with low oxygen affinity in the erythrocytes is a special group. With this type of abnormal hemoglobin, pulse oximetry demonstrates falsely low oxygen saturation of the blood, with increased oxygen delivery to the tissues. It is important to identify unstable hemoglobin in order to avoid the misinterpretation of low oxygen saturation during the pulse oximetry in emergency cases, surgeries or intensive therapy. The article presents an analysis of the family with hereditary hemolytic anemia due to unstable hemoglobin *Cheverly*. The main clinical and diagnostic markers of the disease are described in detail. Parents gave their permission for using personal data for clinical research and publications.

**Key words:** unstable hemoglobin, low affinity to oxygen, hereditary hemolytic anemia, hemoglobin *Cheverly*, family case

Krivosheina E.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (3): 62–69.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-62-69

## Correspondence:

Elena L. Krivosheina, MD, DSc,  
Professor, Department of pediatrics  
and neonatology Tver State medical  
University of the Ministry of Health  
of Russia.  
Address: Russia 170100, Tver,  
Sovetskaya st., 4  
E-mail: elk1941@yandex.ru

**Н**аследственные гемолитические анемии, связанные с носительством нестабильного гемоглобина (НГ), – это редко встречающаяся патология, относящаяся к наследственным несфероцитарным гемолитическим анемиям с ауто-сомно-доминантным типом наследования. На сегодняшний день описаны только гетерозиготы с НГ, кроме того, в 1/3 случаев это заболевание – результат спонтанных мутаций.

Анемия у пациентов из данной группы ассоциирована с наличием аномального гемоглобина в эритроцитах [1], неустойчивого к различным факторам внешней среды (нагревание, окисляющие факторы и др.). При этом в большинстве случаев мутация затрагивает бета-глобиновую цепь, реже – альфа-глобиновую. Кроме того, описаны варианты гемоглобинов, появление которых связано с изменениями в цепях гамма- и дельта-глобина. Всего за последние 60 лет было описано более 1200 различных мутаций глобиновых генов, связанных с появлением новых вариантов строения гемоглобина [2]. Многие из них не приводят к значительным биохимическим и функциональным нарушениям, однако в других случаях замены могут вызывать нестабильность белка, а также нарушение сродства к кислороду, проявляющееся как повышением, так и понижением аффинности. Описано около 150 вариантов гемоглобинопатий, связанных с наличием нестабильного гемоглобина [3].

Клиническая картина зависит от того, в каком именно участке молекулы гемоглобина произошло нарушение структуры, а также от индивидуальных особенностей организма, так как даже в рамках одной семьи течение заболевания может варьировать от тяжелых форм с гемолитическими кризами либо цианоза, связанного с повышенным образованием метгемоглобина, до бессимптомного носительства. В большинстве случаев гемолиз у пациентов с нестабильным гемоглобином хорошо компенсирован и редко имеет хронический характер, а некоторые НГ *in vivo* не имеют клинических признаков гемолиза. У таких пациентов практически всегда триггером развития гемолитического криза становится либо инфекционный эпизод с подъемом температуры, либо прием лекарственных препаратов, обладающих высоким окислительным потенциалом (нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, нитрофураны и др.). При наличии аномальной бета-глобиновой цепи характерен дебют заболевания в возрасте старше 6 мес., после замены HbF на HbA. В случае более ранней презентации дефект, как правило, обнаруживают в альфа- или гамма-глобиновой цепи. При этом у части НГ со стертым клиническим течением одним из основных признаков заболевания является

изменение сродства гемоглобина к  $O_2$  [1, 4]. Чаще встречается носительство НГ, сопровождающееся повышением аффинности к  $O_2$ , иногда – повышением содержания гемоглобина. Описаны также случаи наследственных гемолитических анемий, связанных с наличием нестабильного гемоглобина и многообразием клинических проявлений, таких как снижение сродства к кислороду, анемия, цианоз и хронический гемолиз с периодическим появлением темной мочи [5, 6]. Понижение аффинности гемоглобина к  $O_2$  описано для таких нестабильных гемоглобинов, как *Hb Southampton (Casper)* 06 (G8) Leu→Pro, *Hb Moscva* ( $\beta 24$  Gly→Asn), *Hb Hammersmith* ( $\beta 42$ (CD1) Phe→Ser) и *Hb Cheverly* ( $\alpha 2\beta 245$ (CD4) (CD4) Phe→Ser) [4–6].

В случае более легкой формы заболевания при физикальном осмотре возможно отсутствие фенотипических изменений, а снижение сатурации кислорода отмечают только при развитии анемии 1-й степени [7]. При более тяжелых формах, характеризующихся развитием гемолитических кризов у пациентов на фоне снижения содержания гемоглобина, или у пациентов с хроническим течением гемолиза возможно постоянное снижение сатурации  $O_2$ . Вариателность клинических проявлений при наличии наследственной гемолитической анемии, связанной с НГ, а также часто встречающееся отсутствие специфических изменений при проведении стандартных лабораторных исследований затрудняют диагностику данной патологии.

При обследовании пациентов важно измерение сатурации  $O_2$  крови стандартным (чрескожным) методом – пульсоксиметрией [5, 6, 8–10]. При нестабильности аномального гемоглобина за счет его структуры, поглощающей большее количество инфракрасного света, показания прибора искажаются, и пульсоксиметрия дает ложно низкие результаты при измерении кислородного насыщения крови. В этом случае наиболее информативен для диагностики показатель  $P_{50}$  (давление  $O_2$ , при котором им насыщено 50% гемоглобина, выражает степень его сродства к  $O_2$ ) [5, 6].

В случае *Hb Cheverly* ( $\alpha 2\beta 245$ (CD4) (CD4) Phe→Ser) происходит точечная мутация во втором нуклеотиде 45 кодона бета-глобиновой цепи, что ведет к замене фенилаланина на серин, вызывая нарушение связи между гемом и глобином, приводя к нестабильности всей молекулы гемоглобина. *Hb Cheverly* – один из редко встречающихся нестабильных аномальных гемоглобинов. Согласно опубликованным данным, в Германии за 40 лет зарегистрированы 9 пациентов с *Hb Cheverly* [11], зарегистрированы также единичные случаи в Америке [12–14]. Похожая мутация характерна для *Hb Hammersmith* ( $\beta 42$ (CD1) Phe→Ser),

ассоциированного с более тяжелым течением гемолитической анемии.

У пациентов с *Hb Cheverly* клиническая картина, как правило, характеризуется достаточно мягким течением. В некоторых из описанных случаев диагноз был установлен пациентам без каких-либо проявлений гемолитической анемии, после выявления низкой сатурации  $O_2$  при проведении пульсоксиметрии перед плановым оперативным вмешательством [13]. При этом отсутствовала корреляция между данными пульсоксиметрии, демонстрировавшей снижение сатурации  $O_2$  до 70–90%, и отсутствием клиники гипоксемии, а также данными исследования газов крови, показывающими нормальные значения парциального давления  $O_2$  и насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови. У других пациентов отмечали нормохромную, нормоцитарную анемию 1–2-й степени, сопровождавшуюся незначительным ретикулоцитозом без признаков гемолиза, по данным биохимического анализа сыворотки крови. Кроме того, электрофорез фракций гемоглобина на ацетате целлюлозы и цитратном агаре не выявлял аномальной фракции [12, 14]. Для обнаружения аномального гемоглобина требовалось проведение высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с последующим определением последовательности нуклеотидов глобиновых генов методом секвенирования [5, 6, 8].

Несмотря на то что в литературе описаны три случая хорошего ответа взрослых пациентов с НГ на терапию гидроксимочевинной с целью медикаментозной стимуляции синтеза HbF, сведений о положительном опыте подобной терапии у детей до последнего времени не существовало. Первые данные об эффективности экспериментальной терапии гидроксикарбамидом у пациентов младшего возраста появились в 2016 году [15]: хорошего ответа удалось добиться у одного из двух пациентов в возрасте до 10 лет. К сожалению, малая выборка пациентов пока не позволяет оценить перспективы терапии гидроксимочевинной у пациентов с НГ. Кроме того, некоторое положительное действие при наличии НГ могут оказывать антиоксидантные препараты. Описаны также случаи снижения интенсивности гемолиза на фоне терапии рибофлавином или флавинадениндинуклеотидом [4].

Под нашим наблюдением находится ребенок с гемоглобинопатией *Cheverly*; по результатам обследования был подтвержден семейный случай гемолитической анемии, связанной с носительством нестабильного гемоглобина. Мы приводим описание данного клинического случая с согласия всех членов семьи, учитывая редкость данной патологии, трудности диагностического поиска, а также более тяжелое течение заболевания у нашего пациента по

сравнению с клиническими случаями, описанными в зарубежных публикациях.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Н., от 3-й беременности (1-я – медицинский аборт; 2-я – замершая на сроке 2 нед.), протекавшей с токсокозом, тремя угрозами прерывания, выявленным у матери гепатитом С на 2-м мес. гестации; от первых оперативных родов (кесарево сечение на 39-й нед.) с натальной травмой шейного отдела позвоночника. При рождении масса тела ребенка – 3790 г, длина тела – 54 см; оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок с рождения находился на искусственном вскармливании. Учитывая наличие у матери гепатита С, мальчик находился под наблюдением: ПЦР-диагностику крови на наличие РНК гепатита С провели на 1-м и 2-м мес. жизни (дважды был получен отрицательный результат). По данным биохимического исследования крови в 3 мес.: активность печеночных трансаминаз и концентрация билирубина в сыворотке крови – в пределах нормальных значений. Раннее развитие ребенка соответствовало возрасту.

Из семейного анамнеза известно, что у матери пациента в возрасте 1 года после перенесенной респираторной инфекции была отмечена гемолитическая анемия; повторных эпизодов гемолиза в течение жизни не было.

В возрасте 10 мес. жизни пациент был госпитализирован в Центральную районную больницу г. Ржева с жалобами на повышение температуры тела до субфебрильных цифр, слабость, а также дисфункцию кишечника после погрешности в питании. При обследовании у мальчика выявили тяжелую анемию (Hb – 66 г/л; RBC –  $2,3 \times 10^{12}/л$ ), азотемию. При микробиологическом исследовании кала данных за наличие бактериальной инфекции не получено. На 3-и сутки пациент был переведен в Детскую областную клиническую больницу г. Твери с направляющим диагнозом: гемолитико-уремический синдром, гипохромная анемия тяжелой степени. При поступлении у ребенка отмечены: артериальная гипертензия (АД – до 137/105 мм рт. ст.), олигурия и макрогематурия, азотемия (увеличение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови до 3 норм), ретикулоцитоз (270‰), тромбоцитопения (число тромбоцитов снижено до  $58 \times 10^9/л$ ). Анализ крови на прямую и непрямую реакцию Кумбса – отрицательный. По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства у ребенка выявлена гепатоспленомегалия и диффузные изменения паренхимы почек. При повторном УЗИ отмечены появление отека почек и увеличение их размера, асцит.

На фоне проводимой терапии – инфузионной, антибактериальной, заместительных трансфузий эритроцитарной массы с индивидуальным подбором донора (№ 2), трансфузий свежезамороженной плазмы (№ 4), глюкокортикостероидов (парентерально в течение 3 дней), симптоматической терапии – состояние ребенка без динамики. Пациент был переведен в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ), Москва, 29.01.2015: консилиум врачей диагностировал атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). Мальчику в течение 23 дней проводили перитонеальный диализ.

С 06.02.2015 ребенку была инициирована терапия экулизумабом – моноклональным антителом, представляющим собой ингибитор терминальных комплексов системы комплемента. Применение этого препарата позволяет остановить тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла [16].

На фоне проводимой терапии была достигнута стабилизация состояния. При дальнейшем обследовании пациента в ходе молекулярно-генетического исследования методом секвенирования патогенные мутации в генах *CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP*, *THBD*, ответственных за синтез белков-регуляторов комплемента, не выявлены; обнаружен полиморфизм гена *CFH*. Согласно медицинским базам данных [17], наличие полиморфизма в гене фактора комплемента Н может быть ассоциировано с макулярной дегенерацией сетчатки; данных за развитие аГУС у таких пациентов на сегодняшний день нет.

Ребенка выписали из отделения нефрологии РДКБ, Москва, 20.03.2015 под наблюдение нефролога в Твери. Продолжена терапия в режиме:

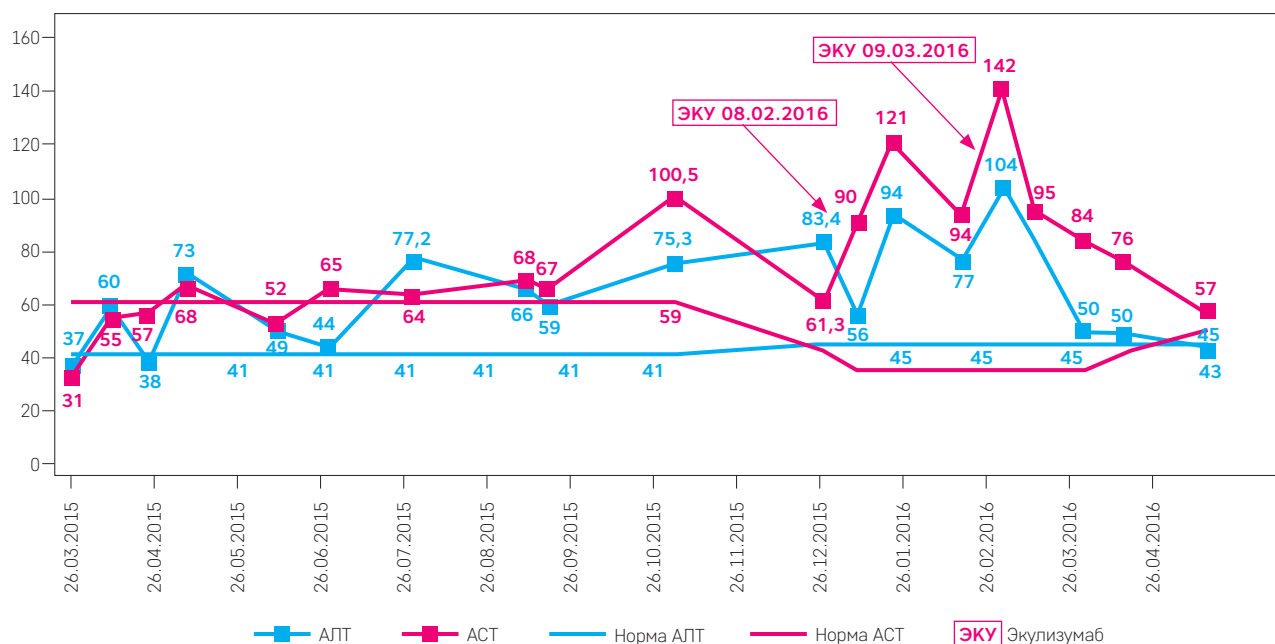
парентеральное введение экулизумаба, 1 раз в 2 нед.; симптоматическая терапия (дипиридамол, эналоприл, L-карнитин, веторон, железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс). На фоне проводимой терапии в гемограмме периодически отмечали анемию легкой степени (97–119 г/л); количество ретикулоцитов несколько повышено (16–18%), остальные показатели в пределах референсных значений.

С апреля 2015 года в контрольных биохимических анализах крови наблюдалось эпизодическое повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови при отрицательных результатах серологического исследования на вирусные гепатиты и внутриутробные инфекции, что расценили как холестатический синдром. В августе 2015 года к терапии добавили урсодезоксихолевую кислоту сроком на 3 мес. В январе 2016 года повышение активности аспарагиновой и аланиновой трансаминаз достигло 4 и 2,5 норм соответственно; концентрация ферритина сыворотки – более 700 нг/мл; отмечено увеличение размера печени. По данным эластографии, жесткость печени не была изменена. Интервал между инфузиями экулизумаба увеличили до 4 нед.; к терапии добавили гепатопротекторы: на этом фоне размер печени сократился, однако повышение активности трансаминаз сохранялось.

Учитывая нарастание активности трансаминаз после введений экулизумаба (рисунок 1), с 09.03.2016 таргетная терапия была приостановлена из-за угрозы развития фиброза и цирроза печени; на этом фоне активность печеночных трансаминаз постепенно нормализовалась; содержание ферритина сыворотки снизилось до 134,9 нг/мл.

**Рисунок 1**

Динамика активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) на фоне лечения экулизумабом



По результатам планового обследования в РДКБ, Москва, функция почек не нарушена. По данным эластографии печени от 19.05.2016: фиброз печени – F1 по METAVIR. По результатам УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки уплотнения сосудов и желчных протоков печени. Через 6 мес. (24.11.2016) выполнен контроль эластографии печени: F0 по METAVIR; жесткость печени не изменена (10 результатов при измерении эластичности колебались в пределах от 3,0 до 7,1 Кпа; медиана – 4,2 Кпа); достоверность – 83%. Далее ребенок находился под наблюдением педиатра, повторных гемолитических кризов не было, состояние оставалось стабильным.

В возрасте 2 лет, в период реконвалесценции, после внебольничной очаговой пневмонии, у мальчика впервые было выявлено снижение сатурации  $O_2$  крови – до 80%. С учетом полученных данных, а также того, что при первичном обследовании не обнаружены мутации в генах, вызывающих развитие аГУС, было проведено дообследование с целью

окончательной верификации диагноза. При физикальном обследовании у пациента отметили неустойчивый легкий цианотичный оттенок кожных покровов в области носогубного треугольника. В общем анализе крови: количество эритроцитов –  $3,90 \times 10^{12}/л$ ; Hb – 105 г/л; гематокрит – 29,18%; средний объем эритроцита (MCV) – 75 фл; среднее содержание Hb в эритроците (MCH) – 27,0 пг; средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC) – 360 г/л; ширина распределения эритроцитов (RDW) – 14,3%; число лейкоцитов –  $7,5 \times 10^9/л$ ; количество тромбоцитов –  $272 \times 10^9/л$ ; относительное содержание ретикулоцитов – 18‰; СОЭ – 3 мм/ч; умеренный анизоцитоз. Содержание эритропоэтина в сыворотке крови – в пределах нормальных значений (24,6 мМЕ/мл). Концентрация метгемоглобина в крови – 2,87% (норма – не более 3%).

Биохимический анализ крови: непрямой билирубин – 17 мкмоль/л; АЛТ – 30 Ед/л; АСТ – 34 Ед/л; тимоловая проба – 1,3 ед.; ЩФ – 542 Ед/л.

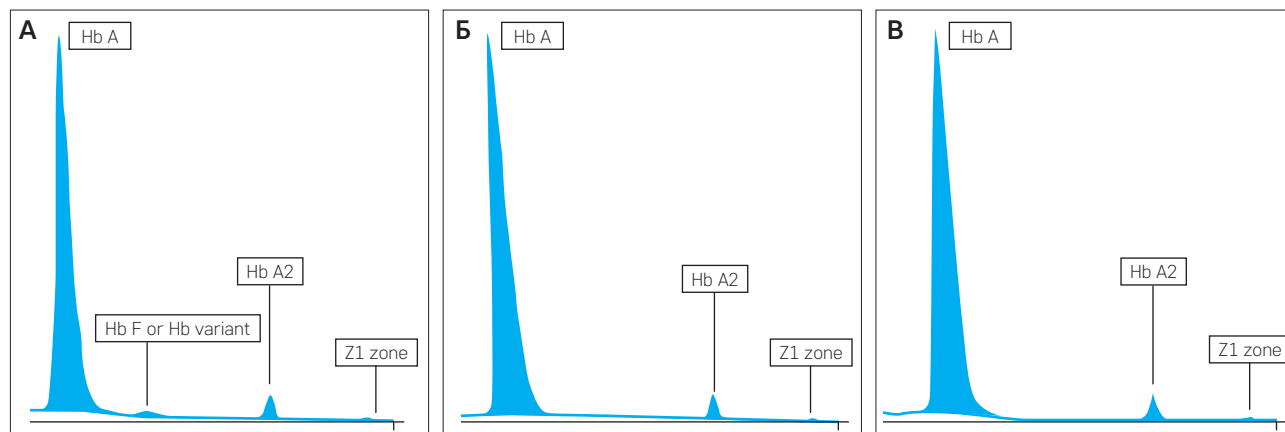
Таблица

**Результаты обследования семьи пациента**

Показатель	Ребенок, 3 года	Мать	Дедушка	Референтные значения
Пульсоксиметрия, %	76–81	73–86	74,3–80	
<b>Общий анализ крови</b>				
Hb, г/л	105	110	125	115–138
Гематокрит, %	29,18	30,75	34,53	31–40
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9	3,59	3,99	4,2–4,6
MCV, фл	75	86	87	75–100
MCH, пг	27	30,6	31,3	25–33
MCHC, г/л	360	357	362	322–368
RDW-CV, %	14,3	13,7	14,8	11–16
Ретикулоциты, ‰	18	16	18	< 10
Анизоцитоз	+	+	–	–
<b>Кислотно-основное состояние</b>				
pH	7,365	7,403	Норма	
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	92,6	97,5	83,9	83,0–108,0
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	34,6	38,5	Норма	
Лактат, ммоль/л	Норма	1,9	Норма	
<b>Электрофорез гемоглобина</b>				
HbA <sub>2</sub> , %	3,1	3,0	3,0	2–3
HbF, %	1,0	–	–	< 1
Z1 zone	Едва выявляемая	0,2	0,2	Нет
<b>Стабильность Hb</b>				
Тест с n-бутанолом	+	+	+	Отрицательный
<b>Высокоэффективная жидкостная хроматография</b>				
Аномальная бета-глобиновая цепь, %	4,01	4,1	3,48	Нет
<b>Сродство Hb к кислороду</b>				
P50 (при t 36,6 °C)	38,55	33,88	35,16	28,85

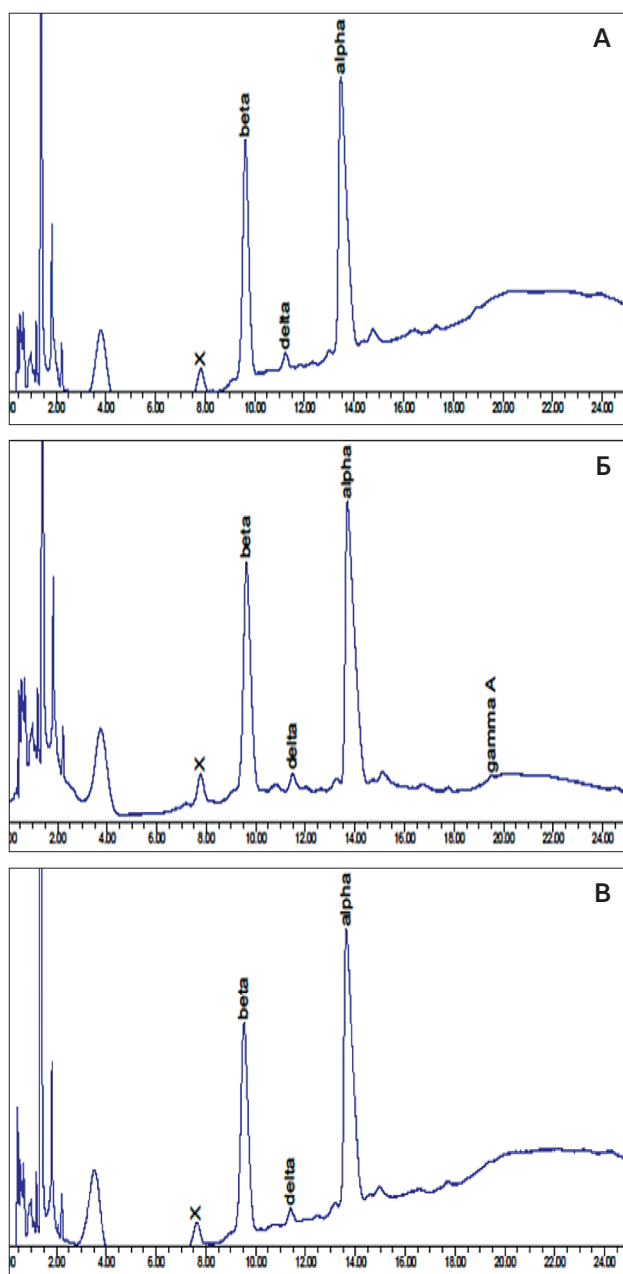
**Рисунок 2**

Электрофорез фракций гемоглобина семьи: **А** – пациент, **Б** – мать пациента, **В** – дедушка пациента

**Рисунок 3**

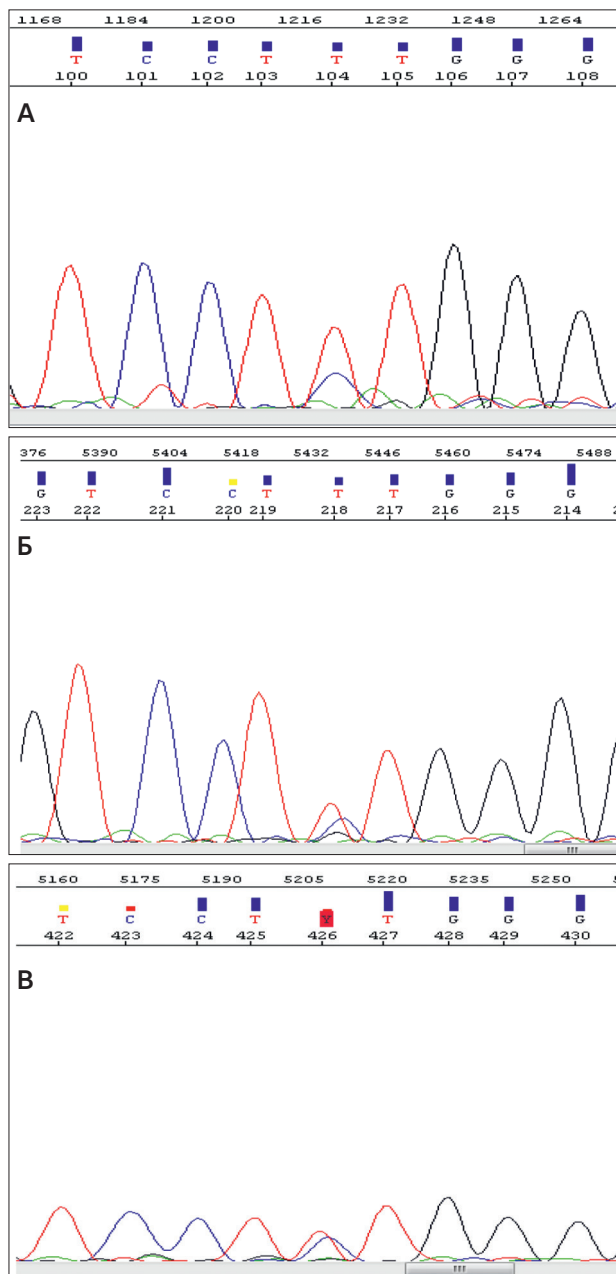
Анализ структуры цепей гемоглобина:

**А** – пациент, **Б** – мать пациента, **В** – дедушка пациента

**Рисунок 4**

Результаты секвенирования семьи:

**А** – пробанд; **Б** – мать пробанда; **В** – дедушка пробанда





Проведено исследование кислотно-основного состояния капиллярной крови: газовый состав крови компенсирован; выявлена умеренная гипокапния:  $p\text{CO}_2$  – 34,6 мм рт. ст. (референтные значения – 35,0–48,0 мм рт. ст.);  $p\text{H}$  – 7,365;  $p\text{O}_2$  – 80,9 мм рт. ст. (референтные значения – 83,0–108,0 мм рт. ст.). Электролитный состав и показатели системного метаболизма (лактат, глюкоза) – в пределах нормальных значений.

По данным инструментальной диагностики (ЭКГ, ЭХО-КГ) патологии не выявлено.

Были обследованы также члены семьи мальчика: мать (28 лет, главный менеджер отдела транспорта) и дедушка по материнской линии (53 года, водитель маршрутного такси, курит). При сборе анамнеза выяснено, что у матери в 2014 году, во время родов, отмечена низкая сатурация  $\text{O}_2$ , а в раннем детстве произошел однократный гемолитический криз. У дедушки также обнаружили низкую сатурацию  $\text{O}_2$ , что было подтверждено в дальнейшем. Результаты обследования семьи представлены в таблице.

Всем членам семьи выполнены электрофорез фракций гемоглобина, хроматографическое исследование глобиновых цепей и молекулярно-генетический анализ последовательности глобиновых генов. У всех членов семьи выявлена патологическая фракция Hb (рисунки 2). Для оценки стабильности гемоглобина был выполнен тест с *n*-бутанолом, продемонстрировавший положительный результат у всей трех членов семьи.

Для дальнейшей верификации аномальной фракции гемоглобина был проведен анализ цепей Hb с помощью ВЖЭХ (рисунки 3) по методике, описанной *H. Nemati* с соавт. [18]. В образце крови больного выявлена аномальная бета-глобиновая цепь ( $\beta^x$ ) – 4,01%; у матери пациента – 4,1%; у дедушки – 3,48%.

Для уточнения характера аномалии выполнено молекулярно-генетическое исследование. При поиске наиболее частых делеций с вовлечением генов альфа-глобинов методом ПЦР, а также при анализе методом прямого секвенирования стоп-кодонов и сигнальных последовательностей полиаденилирования генов альфа-глобина HBA1 и HBA2 мутации не обнаружены.

При анализе последовательности бета-глобинового гена методом прямого секвенирования получены идентичные результаты у пробанда и его родственников – выявлена мутация в бета-глобиновом гене *CD45*: T > C (TTT > TCT) в гетерозиготном состоянии (рисунки 4). В результате данной мутации происходит замена аминокислоты фенилаланин на серин, что приводит к формированию аномального нестабильного гемоглобина *Hb Cheverly*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нестабильным гемоглобином, – это малоизученная группа заболеваний, диагностика которых затруднена как в связи с отсутствием настороженности по отношению к данной патологии, так и с труднодоступностью и высокой стоимостью необходимых исследований на территории России. Поводом расширить круг дифференциальных диагнозов у пациента до обследования на НГ может служить выраженная гипохромия и несоответствие степени ретикулоцитоза тяжести анемии [4, 7]. А повышенный показатель  $P_{50}$ , в свою очередь, наиболее убедителен для диагностики низкой аффинности к  $\text{O}_2$ .

Наличие НГ с низкой аффинностью к  $\text{O}_2$  вне гемолитического криза не требует никакого лечения. Ранняя диагностика важна, поскольку позволяет избежать дополнительных обследований пациента и его семьи, исключить из употребления продукты/препараты – провокаторы гемолиза, не проводить избыточную симптоматическую терапию [5, 6]. У пациента с НГ и низкой аффинностью к  $\text{O}_2$  низкое кислородное насыщение при пульсоксиметрии может быть неправильно интерпретировано при неотложном состоянии, во время операции или интенсивной терапии, поэтому ранняя диагностика гемолитической анемии вследствие нестабильного гемоглобина имеет первостепенное значение.

Описанный клинический случай демонстрирует семейный вариант редкой патологии эритроцитов, сопровождающейся гемолитической анемией. Характерная особенность анемий, связанных с наличием нестабильного гемоглобина, – вариабельность клинической картины даже в рамках одной семьи: от бессимптомного носительства у дедушки пациента до тяжелого гемолитического криза в возрасте до 1 года у самого ребенка.

Учитывая ранний дебют заболевания у пациента, тяжесть гемолитического криза, сопровождавшегося острым повреждением почек и потребовавшего проведения перитонеального диализа, длительной терапии моноклональным антителом – экулизумабом с целью достижения ремиссии, сохраняющейся более 2,5 года, а также изменения при проведении пульсоксиметрии (с 2-летнего возраста) при общем удовлетворительном состоянии ребенка и отсутствии данных за наличие патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, было проведено дополнительное обследование пациента в федеральном Центре. По результатам обследования (анемия легкой степени, наличие патологической фракции гемоглобина, а также результаты

молекулярно-генетического исследования) пациенту был установлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия, вызванная нестабильным гемоглобином *Cheverly*. Данные обследования проба и его родственники подтверждают семейный случай носительства аномального НГ с низкой аффинностью к  $O_2$ .

Особенности генеалогического анамнеза описанного пациента (отсутствие гемолитических кризов у бабушки, единственный гемолитический криз в раннем возрасте у матери ребенка без рецидивов до настоящего времени) и полное восстановление функции почек позволяют надеяться на благоприятную динамику состояния ребенка. На данный момент в течение более чем 2,5 года не зафиксировано повторных гемолитических кризов (срок с момента отмены терапии экулизумабом – более 1,5 года). Однако пациент требует тщательного наблюдения в связи с перенесенной тромботической

микроангиопатией (на фоне гемолитического криза, обусловленного содержанием в эритроцитах НГ со сниженной аффинностью к  $O_2$ ) и возникновением преходящего фиброза печени 1-й степени после реактивного гепатита лекарственной этиологии.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Krivosheina E.L.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2640-9878>

**Krivosheina E.L.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2640-9878>

**Koval N.Yu.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5679-3869>

**Egorova E.N.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4323-5286>

**Gorshkova M.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1762-9705>

**Karamyan N.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

**Litvin E.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6331-5339>

**Mann S.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

## Литература

- Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 384 с.
- Christopher S.T., Claire F.D., David A.G., Mitchell J.W. Hemoglobin Variants: Biochemical Properties and Clinical Correlates. Cold Spring Harb Perspect Med 2013 Mar 1; 3 (3): a 011858.
- Edward H.L., Pisani L.A., Rodriguez-Romero W.E., Chaves-Villalobos J., Garcia-Quesada J., Harris N.S., et al. Hb Youngstown [ $\beta 101(G3)Glu \rightarrow Ala$ ; HBB: c.305A > C]: An unstable hemoglobin variant causing severe hemolytic anemia. Hemoglobin 2014; 38: 381–4.
- Гемоглобинопатии и талассемические синдромы / Под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. – М.: Практическая медицина, 2015. – 448 с.
- Zur B., Mayer-Hubner B., Ludwig M., Stoffel-Wagner B. A 14-year-old boy with chronic cyanosis, mild anemia, and limited physical resistance to stress. Clin Chem 2012; 58 (4): 332–6.
- Steinberg M.H., Nagel R.L. Unstable hemoglobins, hemoglobins with altered oxygen affinity, hemoglobin M and other variants of clinical and biological interest. In: Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Weatherall D.J., eds. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2009, p. 589–606.
- Финогенова Н.А., Чернов В.М., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Ковригина Е.С., Кузнецова Ю.В. и др. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение: Пособие для врачей-педиатров и гематологов. – М.: МАКС Пресс, 2004, 216 с.
- Zur B., Hornung A., Breuer J., Doll U., Bernhardt C., Ludwig M., Stoffel-Wagner B. A novel hemoglobin, Bonn, causes falsely decreased oxygen saturation measurements in pulse oximetry. Clin Chem 2008; 54 (3): 594–6.
- Agarwal N., Nagel R.L., Prchal J.T. Dyshemoglobinemias. In: Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Weatherall D.J., eds. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2009, p. 607–22.
- Verhovsek M., Henderson M.P.A., Cox G., Luo H.Y., Steinberg M.H., Chui D.N.K. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobin: a systematic review. Am J Hematol 2010; 85: 882–5.
- Kohne E., Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. Dtsch Arztebl Int 2010 Feb; 107 (5): 65–71. Doi: 10.3238/arztebl.2010.0065
- Yeager A.M., Zinkham W.H., Jue D.L., Winslow R.M., Johnson M.H., McGuffey J.E., Moo-Penn W.F. Hemoglobin Cheverly: an unstable hemoglobin associated with chronic mild anemia. Pediatr Res 1983 Jun; 17 (6): 503–7.
- Yodfat U.A., Vaida S.J. Unexpected falsely low pulse oximeter measurements in a child with hemoglobin Cheverly. Anesth Analg 2006 Jul; 103 (1): 259–60.
- Hohl R.J., Sherburne A.R., Feeley J.E., Huisman T.H., Burns C.P. Low pulse oximeter-measured hemoglobin oxygen saturations with hemoglobin Cheverly. Am J Hematol 1998 Nov; 59 (3): 181–4.
- Loovers H.M., Tamminga N., Mulder A.B., Tamminga R.Y. Clinical Course of Two Children with Unstable Hemoglobins: The Effect of Hydroxyurea Therapy. Hemoglobin 2016 Sep; 40 (5): 341–4. Epub 2016 Sep 30.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов России. Нефрология и диализ 2015; 17 (3): 242–64.
- <https://www.omim.org/entry/603075>
- Nemati H., Bahrami G., Rahimi Z. Rapid separation of human globin chains in normal and thalassemia patients by RP-HPLC. Mol Biol Rep 2011; 38: 3213–8.