

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-13-21

Аномальные нестабильные гемоглобины, идентифицированные в России за последние 10 лет

М.Е. Лохматова, Н.Е. Соколова, М.В. Красильникова, Е.А. Литвин,
Н.А. Карамян, С.Г. Манн, С.А. Плясунова, Н.С. Сметанина

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

С 2010 по 2020 г. включительно в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России обследованы 197 детей с гемолитической анемией неустановленной этиологии, у 54 из них выявлена гемоглобинопатия, обусловленная аномальным нестабильным гемоглобином: Hb Monroe/Kairouan, Hb Tacoma, Hb Köln/San Francisco, Hb Cheverly, Hb City of Hope, Hb Southampton/Casper, Hb M-Hyde Park/Akita/Milwaukee-2, Hb Buenos Aires/Bryn Mawr, Hb Louisville/București, Hb Genova/Hyogo, Hb Roseau-Pointe a Pitre, Hb Bristol/Alesha, Hb Henri Mondor, Hb Knossos, Hb Leiden, Hb Little Venice, Hb Olmsted, Hb Sabine, Hb Showa-Yakushiji, Hb Terre Haute, Hb Tübingen, Hb Quin-Hai. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и дали свое разрешение использовать персональные данные и фотографии детей в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: талассемия, гемоглобинопатии, нестабильный гемоглобин, гемолитические анемии

Лохматова М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 13–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-13-21

Unstable abnormal hemoglobins found in Russia in the past 10 years

M.E. Lokhmatova, N.E. Sokolova, M.V. Krasilnikova, E.A. Litvin, N.A. Karamjan, S.G. Mann, S.A. Plyasunova, N.S. Smetanina

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

From 2010 to 2020, we investigated 197 children with hemolytic anemia of unknown etiology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Fifty-four of them were found to have hemoglobinopathy caused by unstable abnormal hemoglobins: Hb Monroe/Kairouan, Hb Tacoma, Hb Köln/San Francisco, Hb Cheverly, Hb City of Hope, Hb Southampton/Casper, Hb M-Hyde Park/Akita/Milwaukee-2, Hb Buenos Aires/Bryn Mawr, Hb Louisville/București, Hb Genova/Hyogo, Hb Roseau-Pointe a Pitre, Hb Bristol/Alesha, Hb Henri Mondor, Hb Knossos, Hb Leiden, Hb Little Venice, Hb Olmsted, Hb Sabine, Hb Showa-Yakushiji, Hb Terre Haute, Hb Tübingen, Hb Quin-Hai. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patients' parents signed the informed consent for molecular genetic testing and gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: thalassemia, hemoglobinopathies, unstable hemoglobin, hemolytic anemias

Lokhmatova M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 13–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-13-21

Гемоглобинопатии – группа широко распространенных в мире генетических заболеваний, обусловленных качественными нарушениями синтеза глобиновых цепей. К этой группе относятся гемолитическая анемия вследствие нестабильного гемоглобина (НГ), серповидно-клеточная болезнь, гемолитическая анемия вследствие HbE- и HbE- β -талассемии. В настоящее время около 5% населения мира имеют те или иные глобиновые аномалии [1].

НГ сравнительно редкая аномалия, всего известно около 250 подобных вариантов [2]. В большинстве случаев мутация затрагивает β -глобиновую, реже α -глобиновую цепь. Гемоглобин человека имеет тетрамерную структуру, за счет нековалентных связей сохраняется соединение между глобиновыми субъединицами и гемовыми группами. Амино-

кислотные замены и делеции приводят к нарушению стабильности этих соединений, что сопровождается разрушением молекулы гемоглобина. Существует тонкий баланс, позволяющий молекуле гемоглобина переходить из одного состояния в другое с усилением функции связывания кислорода при сохранении структурной целостности. У многих НГ отмечена повышенная склонность к окислению в метгемоглобин, при этом наблюдается цианоз, а не гемолиз.

Заболевание, возникающее в результате наличия аномального гемоглобина, крайне гетерогенно по тяжести клинических проявлений – от легких гемолитических кризов, которые провоцируются сильными окислителями, до тяжелого, трансфузионнозависимого хронического гемолиза. Основными клиниче-

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 29.05.2021
Принята к печати 15.07.2021

Контактная информация:

Лохматова Марина Евгеньевна,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
заведующая консультативным отделением
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: marina.lokhmatova@fccho-moscow.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.05.2021

Accepted 15.07.2021

Correspondence:

Marina E. Lokhmatova,
Cand. Med. Sci., a hematologist, Head
of the Outpatient Clinic, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: marina.lokhmatova@fccho-moscow.ru

скими проявлениями являются анемия различной степени тяжести, желтуха, что в среднетяжелых и тяжелых случаях сопровождается спленомегалией.

НГ наследуются как аутосомно-доминантный признак, передаваемый от одного из родителей. Примерно 1/3 случаев – результат спонтанных мутаций. К наиболее распространенным в мире НГ относят Hb Köln ($\beta 98(\text{FG5})\text{Val} \rightarrow \text{Met}$) и Hb Zürich ($\beta 63(\text{E7})\text{His} \rightarrow \text{Arg}$), которые встречаются во многих популяциях, в том числе на территории Российской Федерации и республик бывшего СССР, а также Hb Moscva ($\beta 24\text{Gly} \rightarrow \text{Asn}$), Hb Volga ($\beta 27\text{Ala} \rightarrow \text{Asn}$), Hb Alesha ($\beta 67\text{Val} \rightarrow \text{Met}$) и аномальный НГ, обладающий повышенной аффинностью к кислороду, – Hb Mozhaik ($\beta 92\text{His} \rightarrow \text{Arg}$) [2].

В силу редкости патологии своевременная диагностика наследственной гемолитической анемии вследствие НГ до сих пор вызывает большие трудности.

Цель работы – провести анализ выявленных случаев носительства НГ в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2010 по 2020 г. включительно в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России обследованы 197 детей с гемолитической анемией неустановленной этиологии, из них у 54 детей (26 девочек и 28 мальчиков) в возрасте от 2 до 18 лет (медиана 11 лет) при электрофорезе гемоглобина была выявлена аномальная фракция. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Всем 54 детям проводился клинический осмотр, исследовались общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе (Sysmex ХЕ-2100, Sysmex Corporation, Япония), фракции гемоглобина методом капиллярного электрофореза (CAPILLARYS 2 NEO NAT FAST, Sebia S.A., Франция), цепи глобина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (УФ-хроматограф Waters ACQUITY UPLC H-Class system), стабильность гемоглобина (n-бутаноловый тест). Для верификации аномального гемоглобина проводилось молекулярно-генетическое исследование глобиновых генов методом секвенирования по Сэнгеру (16-капиллярный секвенатор 3130xl Genetic Analyzer, Applied Biosystems/Hitachi, США/Япония). Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и дали свое разрешение использовать персональные данные и фотографии детей в научных исследованиях и публикациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении секвенирования генома по Сэнгеру выявлены следующие аномалии гемоглобина (рисунки 1–9): Hb Monroe/Kairouan ($n = 12$), Hb Tacoma ($n = 6$), Hb Köln/SanFrancisco ($n = 5$), Hb Cheverly ($n = 4$), Hb City of Hope ($n = 3$), Hb Southampton/Casper ($n = 3$), Hb M-Hyde Park/Akita/Milwaukee-2 ($n = 3$), Hb Buenos Aires/Bryn Mawr ($n = 3$), Hb Louisville/Bucureşti ($n = 2$), Hb Genova/Hyogo ($n = 2$), Hb Roseau-Pointe a Pitre ($n = 2$), Hb Bristol/Alesha ($n = 1$), Hb Henri Mondor ($n = 1$), Hb Leiden ($n = 1$), Hb Little Venice ($n = 1$), Hb Olmsted ($n = 1$), Hb Sabine ($n = 1$), Hb Showa-Yakushiji ($n = 1$), Hb Terre Haute ($n = 1$), Hb Tübingen ($n = 1$) и Hb Knossos ($n = 1$) (таблица).

У 11 пациентов (5 мальчиков и 6 девочек) с аномальным НГ Hb Monroe/Kairouan ($HBB \text{ CD30 AGG} > \text{ACG}$ (Arg30Thr)) снижение гемоглобина отмечалось с 3 месяцев жизни с колебаниями от 68 до 106 г/л, что у одного из них сопровождалось увеличением размеров селезенки (+2 см от края реберной дуги), также у детей наблюдались слабость, бледность, субиктеричность кожного покрова и слизистых оболочек, талассемическая деформация черепа. У 1 ребенка (мальчик Х.В., этнический татарин) выявлено сочетание гетерозиготных мутаций, ассоциированных с носительством НГ Hb Knossos и Hb Monroe. Симптомы также развивались в первом полугодии жизни, до настоящего времени пациент нуждается в регулярной трансфузионной терапии, выявлены гепатоспленомегалия, талассемическая деформация черепа.

Рисунок 1
НГ Hb Louisville

Figure 1
Unstable hemoglobin Hb Louisville

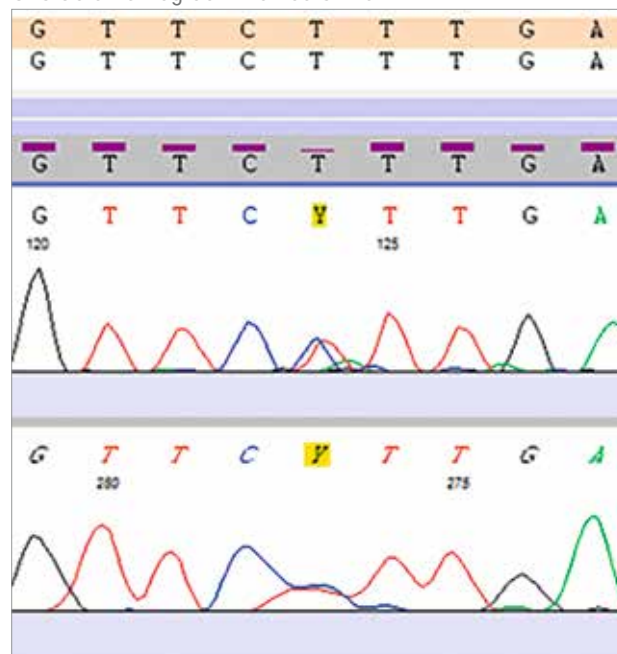


Таблица
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table
Characteristics of the patients included in the study

Hb Unstable hemoglobin	Вариант Variant	Возраст первых клинических проявлений The age of the first clinical manifestations	Национальность Nationality	Гемолиз Hemolysis		Степень анемии The degree of anemia	MCV, фл MCV, fL	MCH, пг MCH, pg	Тест на нестабильность (п-бутанол) Instability Test (n-butanol)
				хронический chronic	кризы crises				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hb Monroe/Kairouan (n = 11)	CD 30 AGG→ACG	12 месяцев 12 months	Русские – 5, арабы – 1, азербайджанцы – 2, татары – 3 Russians – 5, Arabs – 1, Azerbaijanis – 2, Tatars – 3	+		I	56,9	18,1	++++
Hb Monroe/Kairouan/Knossos (n = 1)	CD 30 AGG→ACG/CD27 GCC/TCC Ala/Ser	1 месяц 1 month	Татарин Tatars	+		II	56,4	17,9	++++
Hb Tasoma (n = 5)	CD30 AGG→AGT Arg>Ser	12 месяцев 12 months	Русские Russians	0/+		I	76–77	25,7–25,6	+
Hb Tasoma/β-талассемия (n = 1) Hb Tasoma/β-thalassemia (n = 1)	IVS1-1 G→A/CD30 AGG→AGT Arg>Ser	24 месяца 24 months	Русский Russian		+	II	51,4	17,1	++
Hb Köln/SanFrancisco (n = 5)	CD98 GTG→ATG	3–8 лет 3–8 years	Русские Russians		+	II	84,4–83,9	26–25,01	++
Hb Cheverly (n = 4)	CD45 TTT>TCT Phe>Ser	5 лет 5 years	Русские Russians	+		I	78	27	++
Hb City of Hope (n = 1)	CD69 GGT→AGT Gly>Ser	3 года 3 years	Армянин Armenian	+		I	76	25,8	+
Hb City of Hope/β-талассемия (n = 2) Hb City of Hope/β-thalassemia (n = 2)	CD69 GGT→AGT Gly>Ser/ CD15 TGG→TGA CD69 GGT→AGT Gly>Ser/ IVS1-6 T>C	1 год 3 месяца 1 год 8 месяцев 1 year and 3 months 1 year and 8 months	Армяне – 1, Русские – 1 Armenians – 1, Russians – 1	+		I	77	24,5	+
Hb Southampton/Casper (n = 3)	CD 106 CTG→CCG	1 месяц 1 month	Русские – 2, татары – 1 Russians – 2, Tatars – 1	+		II	66,4	21,9	++
Hb M-Hyde Park/Akita/Milwaukee-2 (n = 3)	CD92 cacc→tac	2 года 7 месяцев 2 years and 7 months	Русские – 2, турки – 1 Russians – 2, Turks – 1	+		I	75	27,3	+
Hb Buenos Aires/Bryn Mawr (n = 3)	CD85 TTT/TCT Phe/Ser	7 лет 6 месяцев 7 years and 6 months	Русские Russians		+	I	104,4	32,5	+++
Hb Louisville/București (n = 2)	CD42 TTT/TTA Phe/Leu	1 месяц 1 month	Русские Russians	+		II	67	28,3	++++
Hb Genova/Hyogo (n = 2)	CD28 CTG/CCG Leu/Pro	4 года 4 years	Русские – 1, молдаване – 1 Russians – 1, Moldavians – 1		+	I	87,5	26,6	+++
Hb Roseau-Pointe a Pitre (n = 1)	CD90 GAG→GGG	3 месяца 3 months	Испанка Spaniards	–	+	I	80,8	27	+
Hb Roseau-Pointe a Pitre/β-талассемия (n = 1) Hb Roseau-Pointe a Pitre/β-thalassemia (n = 1)	CD90 GAG→GGG/-α3.7/αα	1 месяц 1 month	Русский Russian	+		II	54,6	18,3	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hb Henri Mondor (n = 1)	CD26 GAG→GTG	3 года 4 месяца 3 years and 4 months	Азербайджанка Azerbaijanis	+	+	I	78	28,1	+
Hb Leiden (n = 1)	Glu6(7)del	3 года 3 years	Русский Russian		+	I-II	68	21	++
Hb Little Venice (n = 1)	CD42 TTT/LGT Phe/Cys	9 месяцев 9 months	Украинец Ukrainian	+		I-II	71	22,3	+
Hb Olmsted (n = 1)	CD141 CTG→CGG Leu>Arg	1 год 6 месяцев 1 year and 6 months	Грузин Georgian	+		I	68	19,8	++
Hb Sabine (n = 1)	CD91 CTG/CCG Leu/Pro	6 лет 5 месяцев 6 years and 5 months	Русский Russian	+/-		I	65,8	21	+++
Hb Showa-Yakushiji (n = 1)	CD110 CTG/CCG Leu/Pro	4 месяца 4 months	Араб Arab	+		I-II			++
Hb Terre Haute (n = 1)	CD106 (CTG→CGG) Leu106Arg	2 года 2 years	Русский Russian	+		I			+
Hb Tübingen (n = 1)	CD106 CTG→CAG (Leu106Gln)	2 месяца 2 months	Русский Russian	+		I			++

В этой группе было 5 этнически русских детей, 4 татарина, 2 азербайджанца и 1 араб.

Hb Tacoma (*HBB* CD30 AGG>AGT (Arg30Ser)) диагностирован у 6 этнически русских пациентов. При этом у 3 девочек и 2 мальчиков заболевание дебютировало в возрасте 1 года и протекало с анемией I степени с незначительной гипохромией и микроцитозом эритроцитов (средний объем эритроцита (MCV) 76–77 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) 25,4–25,6 пг). У девочки P.O.,

Рисунок 2
НГ Hb Tübingen

Figure 2
Unstable hemoglobin Hb Tübingen

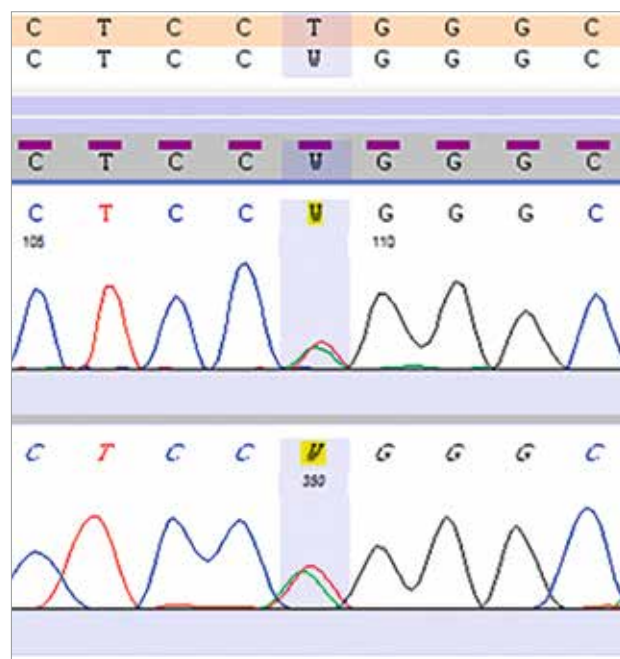


Рисунок 3
НГ Hb Tacoma

Figure 3
Unstable hemoglobin Hb Tacoma

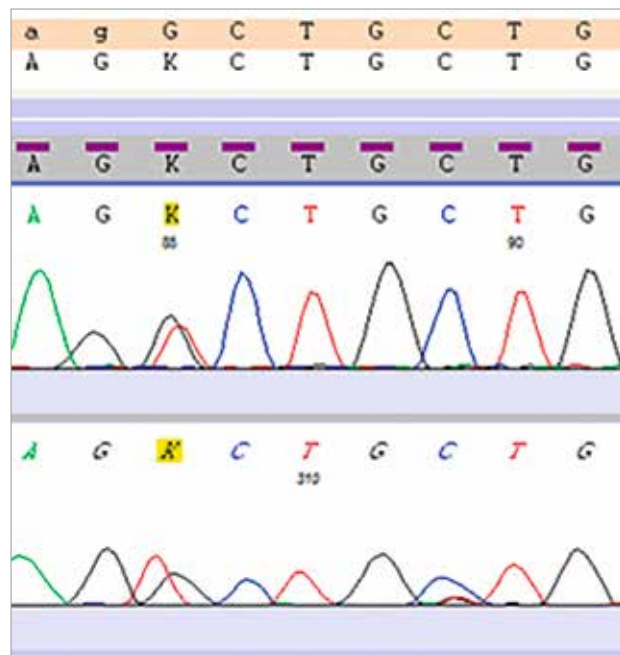


Рисунок 4
НГ Hb Köln

Figure 4
Unstable hemoglobin Hb Köln

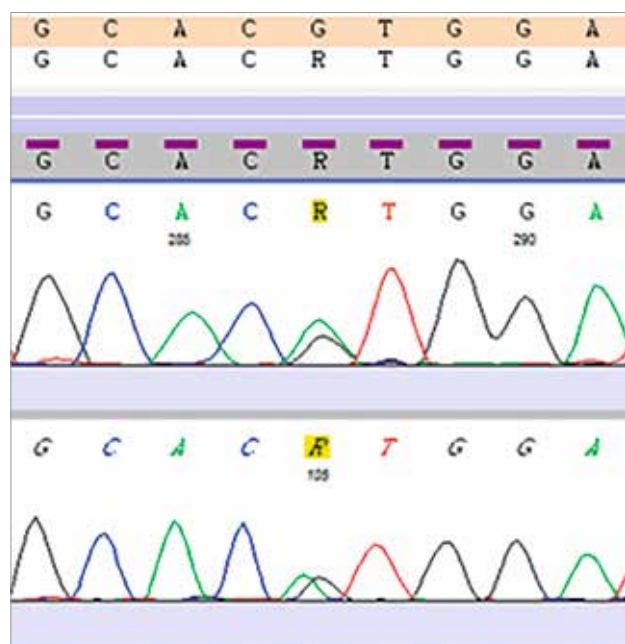
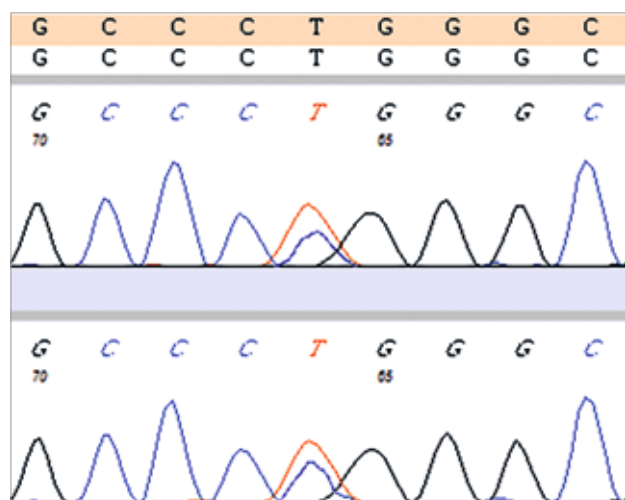


Рисунок 5
НГ Hb Genova

Figure 5
Unstable hemoglobin Hb Genova



10 лет, с анемией II степени в возрасте 2 лет заболевание дебютировало с тяжелого гемолитического криза, потребовавшего заместительной терапии эритроцитарной взвесью. В гемограмме отмечены анемия I–II степени, выраженный микроцитоз и гипохромия эритроцитов (MVC 51,4 фл, MCH 17,1 пг). По результатам секвенирования диагностировано сочетанное наследование гетерозиготной замены IVS1-1 G>A, приводящей к β^0 -талассемии, и гетерозиготной мутации CD30 AGG>AGT (Arg30Ser), обуславливающей Hb Tascoma.

Hb Köln/SanFrancisco (*HBB* CD98 GTG>ATG (Val98Met) диагностирован у 5 пациентов (3 мальчика и 2 девочки) русской национальности. Заболевание у

Рисунок 6
НГ Hb Buenos Aires

Figure 6
Unstable hemoglobin Hb Buenos Aires

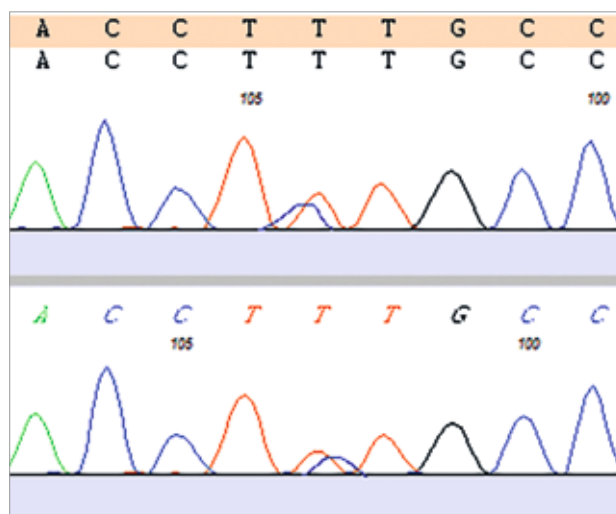
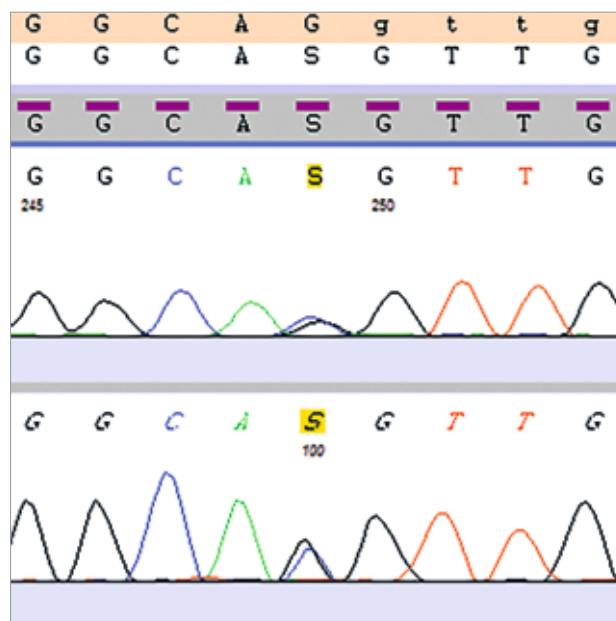


Рисунок 7
НГ Hb Monroe

Figure 7
Unstable hemoglobin Hb Monroe



всех детей впервые проявилось спровоцированным гемолитическим кризом (на фоне инфекционного заболевания прием анальгина) в возрасте 6–7 лет (снижение гемоглобина ниже 70 г/л, потребовавшее заместительной трансфузии донорских эритроцитов, иктеричность кожи и слизистых, потемнение мочи, спленомегалия). В межкризовом периоде каких-либо проявлений гемолитической анемии не было.

Hb Cheverly (*HBB* CD45 TTT>TCT (Phe45Ser)) идентифицирован у 3 мальчиков и 1 девочки, этнических русских (2 мальчика и 1 девочка из одной семьи). У всех детей анемия I степени, без кризов и органо-мегалии, в гемограмме – тельца Гейнца и ретикулоцитоз.

Рисунок 8
НГ Hb Southampton

Figure 8
Unstable hemoglobin Hb Southampton

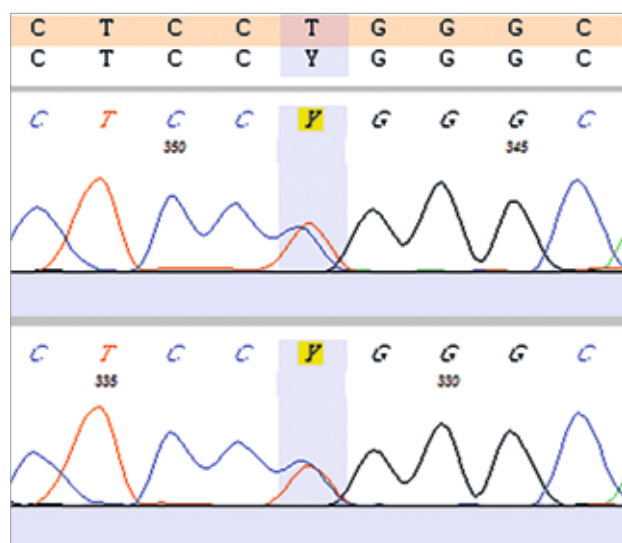
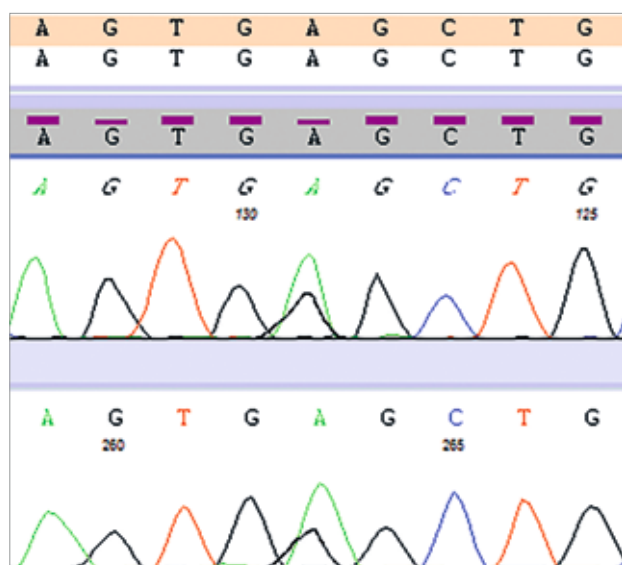


Рисунок 9
НГ Hb Roseau-Pointe a Pitre

Figure 9
Unstable hemoglobin Hb Roseau-Pointe a Pitre



Hb City of Hope (*HBB* CD69 GGT>AGT (Gly69Ser) в нашем исследовании встречался у 3 детей: 1 мальчик (К.А.) – этнический армянин с анемией I степени, впервые выявленной в возрасте 3 лет. В настоящее время у ребенка сохраняется анемия I степени без органомегалии. У 2 пациентов этот НГ выявлен в сочетании с β -талассемией. Анемия была I–II степени, впервые заболевание обнаружено в 1 год 3 месяца у ребенка Х.Е. – этнического русского и в 1 год 8 месяцев у пациента А.А. – этнического армянина.

Hb Southampton/Casper (*HBB* CD 106 CTG>CCG (Leu106Pro)) обнаружен у 3 детей (2 девочки и 1 мальчик). У всех пациентов гемолитическая анемия средней степени тяжести с рождения. Гемоглобин сохраняется в пределах 80–93 г/л. Клинически отме-

чается бледность кожных покровов, гепатоспленомегалия (печень +2 см ниже края реберной дуги, селезенка +6 см ниже края реберной дуги).

Hb M-Hyde Park/Akita/Milwaukee-2 (*HBB* CD92 CAC>TAC (His92Tyr)) выявлен у 2 мальчиков (один – этнический турок, второй – русский) и 1 девочки – этническая русская. У всех детей хронический гемолиз, анемия I степени, цианоз, умеренная органомегалия.

Hb Buenos Aires/Bryn Mawr (*HBB* CD85 TTT>TCT (Phe85Ser)) идентифицирован у 3 этнически русских пациентов (1 девочка и 2 мальчика), обследованных в связи с впервые развившимся тяжелым гемолитическим кризом, потребовавшим заместительной трансфузии эритроцитной взвеси, в возрасте 7, 11 и 13 лет. При дальнейшем наблюдении у детей сохраняются умеренная гепатоспленомегалия и компенсированный гемолиз.

Hb Louisville/București (*HBB* CD42 TTT>CTT (Phe42Leu)) выявлен у 1 этнически русского пациента (мальчик Г.А., 14 лет), который страдает гемолитической анемией II степени с рождения, до 2 лет проведено 5 заместительных трансфузий эритроцитной взвеси, далее трансфузионнонезависим, но сохраняется глубокая гиперрегенераторная анемия (гемоглобин 78 г/л) без органомегалии.

Hb Genova/Hyogo (*HBB* CD28 CTG>CCG (Leu28Pro)) диагностирован у 2 детей (мальчик М.Ю., 14 лет и девочка Б.А., 7 лет). Первые клинические проявления наследственной гемолитической анемии в виде тяжелого гемолитического криза, потребовавшего заместительной терапии донорскими эритроцитами, были в возрасте 4 и 5 лет соответственно. В настоящее время у обоих детей сохраняются анемия I степени и спленомегалия.

Hb Roseau-Pointe a Pitre (*HBB* CD90 GAG>GGG (Glu90Gly)) идентифицирован в 2 случаях (девочка Л.А., 5 лет и мальчик Г.Ф., 5 лет). У пациентки Л.А. впервые признаки заболевания в виде снижения гемоглобина отмечены в 3 месяца, в дальнейшем гемоглобин 100–103 г/л с ретикулоцитозом и повышением активности лактатдегидрогеназы, свидетельствующих о субкомпенсированном гемолизе. У мальчика Г.Ф. клинические симптомы более выражены: начиная с 1 месяца жизни, – бледность, умеренная гепатоспленомегалия, в общем анализе крови гемоглобин 90–95 г/л, гипохромия и микроцитоз эритроцитов (MCH – 70,3 фл, MCV 21,05 пг). При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлена непротяженная делеция (3.7 kb) α -глобинового кластера, приводящая к α -талассемии-2 ($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$).

Hb Henri Mondor (*HBB* CD26 GAG>GTG (Gly26Val)) выявлен у 1 девочки (Г.Д.), 12 лет, этническая азербайджанка. Анемия протекает мягко, без кризов, в

настоящее время анемия I степени без органомегалии.

Hb Leiden (Glu6(7)del) зафиксирован у 1 мальчика (Б.И.), 18 лет, этнический русский, впервые в возрасте 3 лет был госпитализирован в связи с гемолитическим кризом, потребовавшим заместительной терапии. В настоящее время сохраняется анемия I–II степени, редкие кризы, больше не требовавшие заместительной терапии, умеренная гепатоспленомегалия, ретикулоцитоз.

Hb Little Venice (HBB CD42 TTT>TGT (Phe42Cys)) выявлен у 1 мальчика (С.А.), 11 лет, этнический украинец. Симптомы впервые начались в 9 месяцев. В настоящее время анемия II степени, умеренная органомегалия, незначительная деформация черепа. За 11 лет 4 раза проведена трансфузионная терапия.

Hb Olmsted (HBB CD141 CTG>CGG (Leu141Arg)) выявлен у 1 мальчика (Х.И.), 13 лет, этнический грузин. У ребенка с 1,5 года наблюдается хроническая гемолитическая анемия. В настоящее время у пациента анемия I степени, ретикулоцитоз, умеренная гепатоспленомегалия.

Hb Sabine (HBB CD91 CTG>CCG (Leu91Pro)) обнаружен у 1 этнически русской пациентки (Ф.И.), 17 лет. Анемия I степени впервые выявлена в возрасте 6 лет при плановой консультации педиатра. В настоящий момент анемия I степени сохраняется, кризов не было, трансфузии не проводились, определяется незначительное увеличение печени и селезенки.

Hb Showa-Yakushiji (HBB CD110 CTG>CCG (Leu110Pro)) выявлен у 1 мальчика (А.Ш.), 8 лет, араб. Заболевание началось на первом году жизни, пациент нуждается в заместительной терапии в среднем 1 раз в 2 мес, выраженная органомегалия, иктеричность, деформация черепа.

Hb Terre Haute (HBB CD106 CTG>CGG (Leu106Agn)) зафиксирован у 1 девочки (К.М.), 4 года, русская. Анемия I степени с 2 лет, без органомегалии, кризов, костных деформаций.

Hb Tübingen (HBB CD106 CTG>CAG (Leu106Gln)) верифицирован у 1 этнически русской пациентки (Б.Г.), 14 лет, которая страдает гемолитической анемией с явлениями цианоза носогубного треугольника с рождения. К 14 годам гемолиз стал носить компенсированный характер, но сохраняются гепатоспленомегалия и цианоз носогубного треугольника.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей когорте пациентов с наследственной гемолитической анемией вследствие НГ по этническому составу преобладали русские (35 из 52 пациентов), в 6 случаях аномальный НГ диагностирован у татар, в 3 – у азербайджанцев, по 2 – у армян и

арабов, по 1 – у молдаван, украинцев, грузин, турков, испанцев.

Выявленные нами формы НГ описаны у пациентов различных национальностей. Так, например, Hb Тасота был обнаружен в североамериканских семьях, в Африке и Японии [3–6]. Клинические признаки у выявленных нами пациентов русской национальности аналогичны ранее описанным и характеризуются гипохромной микроцитарной анемией I–II степени, как правило, не требующей проведения заместительной терапии. В нашей когорте пациентов отмечено сочетанное наследование аномального НГ Hb Тасота с β -талассемической мутацией, что сопровождалось утяжелением клинической картины.

Гемоглобинопатия Köln – наиболее распространенная наследственная гемолитическая анемия, обусловленная носительством НГ, которая встречается в основном в Европе и США. Описаны единичные случаи в Китае, Индии, России [7–12]. Выявленные нами 2 неродственных случая носительства Hb Köln характеризовались относительно мягким течением заболевания в виде спровоцированных гемолитических кризов, что, согласно литературным данным, наиболее часто встречается в мире.

Hb Монгое/Kairouan, впервые идентифицированный в США, позже описан у пациентов в Индии, Бангладеш, Малайзии, ОАЭ, Тунисе, Иране и Таджикистане [13–21]. В нашей когорте пациентов Hb Монгое выявлен в 2 неродственных семьях (русские и крымские татары). Случай сонаследования с β -талассемической мутацией интересен также феноменом расположения 2 глобиновых аномалий на 1 хромосоме: компаунд-гетерозиготное наследование 2 глобиновых аномалий выявлено также у отца ребенка (крымский татарин), в то время как у матери каких бы то ни было глобиновых аномалий не обнаружено.

Hb Roseau-Pointe a Pitre является очень редкой формой. В международной литературе описан 1 случай с этим вариантом гемоглобина – новорожденный из Доминиканской Республики [22]. Мы представили еще 2 случая этого редкого варианта НГ. У одного пациента русской национальности клинические проявления схожи с ранее описанным случаем, у другого – выявлено сочетанное наследование аномального НГ с α -талассемией ($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$), что привело к увеличению пропорции НГ в эритроцитах и более тяжелым клиническим проявлениям.

Носителями НГ Hb Southampton/Casper являются единичные пациенты из США, Аргентины, Китая и Уругвая [23–26]. В нашем исследовании Hb Southampton/Casper диагностирован в 2 неродственных случаях у пациенток русской национальности, страдающих гемолитической анемией средней степени тяжести с раннего возраста.

Hb Genova/Нуого выявлен у пациентов из Канады, Европы, Индии, Африки, Японии и Кубы [27–32]. Наш случай носительства этого аномального НГ у русского пациента по своей клинической картине не отличается от ранее описанных лиц других национальностей.

Hb Buenos Aires (Bryn Mawr) встречается в США, Канаде, Японии и Камбодже [33–36]. Ранее описанные случаи Hb Buenos Aires отмечены у выходцев из Азии, проживающих в разных странах мира, в нашем случае этот аномальный НГ выявлен у пациентов русской национальности.

Вариант НГ Hb Louisville (București) выявлен в Таиланде, странах Европы, Канаде и Америке, а также у кавказцев [37–42].

Hb Cheverly описан у народов Кавказа и Италии. В нашем исследовании все пациенты были этническими русскими.

Hb City of Hope описан в литературе у жителей Кавказа, Италии, Турции, а также в еврейских семьях. У нас в исследовании было 2 этнических армянина и 1 ребенок этнический русский.

Hb Tübingen описан в литературе у жителей Бельгии и Германии [43]. Ребенок в нашем исследовании был русским.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НГ – редкая патология, необходимо ведение регистра данных пациентов для изучения особенностей течения заболевания и уточнения списка глобиновых аномалий, что позволит улучшить диагностику, в том числе и раннюю.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Lokhmatova M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4222-2915>

Sokolova N.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1021-7348>

Krasilnikova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0929-4792>

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

Karamjan N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

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

Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

Smetanina N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>

Литература

- ВОЗ: Исполнительный комитет, 118-я сессия. Талассемия и другие гемоглобинопатии: доклад Секретариата. Женева; 2006.
- Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. Под ред. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., Сметаниной Н.С. М.: Практическая медицина; 2015. 448 с. С. 274–279.
- Landin B., Jeppsson J.O. Rare Beta Chain Hemoglobin Variants Found in Swedish Patients During HBA1c Analysis. *Hemoglobin* 1993; 17 (4): 303–18.
- Sangkitporn S.K., Eksiri L., Sangnoi A., Duangruang S., Dumbua A., Rat-tanakittisophon K., et al. Identification of β -globin gene mutations in Thailand using an automated fluorescence-based DNA sequencer. *Int J Lab Hematol* 2009; 31 (5): 521–7.
- Harano K., Harano T., Ueda S., Mori H., Shibata S., Takeda I., et al. Hb Tacoma [Beta30(B12)Arg→Ser], a Slightly Unstable Hemoglobin Variant Found in Japan. *Hemoglobin* 1985; 9 (6): 635–9.
- Landin B., Alvelius G., Rai D.K., Elinder G. Compound Heterozygosity for Hb Tacoma [β 30(B12)Arg→Ser] and β^+ -Thalassemia. *Hemoglobin* 2000; 24 (3): 253–7.
- Warang P., Nair S., Nadkarni A., Kedar P., Bhav A., Ghosh K., et al. Hb Köln [β 98(FG5) [GTG→ATG, Val→Met]: The First Report From India. *Hematology* 2014; 19 (4): 199–201.
- Mittal N., Garg A., Kashyap R., Agarwal S. A Case of Compound Heterozygous Hemoglobin Köln/hemoglobin E in an Indian Family. *Pediatr Hematol Oncol* 2019; 36 (6): 394–8.
- Li Y.-Q., Ye L.-H., Mo Y. Detection of the Unstable Hb Köln (HBB: c.295G>A) by a Capillary Electrophoresis Method. *Hemoglobin* 2016; 40 (6): 417–9.
- Carrell R.W., Lehmann H., Hutchison H.E. Haemoglobin Köln (beta-98 valine-methionine): an unstable protein causing inclusion-body anaemia. *Nature* 1966; 210 (5039): 915–6.
- Ricco G., Ravazzolo R., Rege-Cambrin G., Capaldi A., Trento M., Lecchi M., et al. Köln haemoglobinopathy in Italy. *Panminerva Med* 1981; 23 (4): 227–33.
- Сметанина Н.С., Жесткова Н.М., Молчанова Т.П., Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатия Köln: трое больных в одной русской семье. *Терапевтический архив* 1993; 65(7): 45–8.
- El-Kalla S., Mathews A.R. A Significant Beta-Thalassemia Heterogeneity in the United Arab Emirates. *Hemoglobin* 1997; 21 (3): 237–47.
- Teh L.K., George E., Lai M.I., Ai J., Tan M.A., Wong L., et al. Molecular Basis of Transfusion Dependent Beta-Thalassemia Major Patients in Sabah. *J Hum Genet* 2014; 59 (3): 119–23.
- Moosa M.M., Ayub M.I., Bashir A.E., Sarwardi G., Khan W., Khan H., et al. Combination of Two Rare Mutations Causes β -Thalassaemia in a Bangladeshi Patient. *Genet Mol Biol* 2011; 34 (3): 406–9.
- Sweeting I., Serjeant B.E., Serjeant G.R., Kulozik A.E., Vetter B. Short Communication: HB S-HB Monroe; a Sickle Cell- β -Thalassemia Syndrome. *Hemoglobin* 1998; 22 (2): 153–6.
- Gonzalez-Redondo J.M., Stoming T.A., Lanclos K.D., Gu Y.C., Kutlar A., Kutlar F., et al. Clinical and genetic heterogeneity in black patients with homozygous beta-thalassemia from the southeastern United States. *Blood* 1988; 72: 1007–14.
- Varawalla N.Y., Old J.M., Sarkar R., Venkatesan R., Weatherall D.J. The spectrum of beta-thalassaemia mutations on the Indian subcontinent:

- The basis for prenatal diagnosis. *Br J Haematol* 1991; 78: 242–7.
19. Fattoum S., Guemira F., Oner C., Oner R., Li H.W., Kutlar F., et al. Betathalassemia, Hb S-beta-thalassemia, and sickle cell anemia among Tunisians. *Hemoglobin* 1991; 15: 11–21.
 20. Fedorov A.N., Nasyrova F., Smirnova E.A., Bocharova T.N., Limborska S.A. IVS-I-1 (G>C) in combination with -42 (C>G) in the promoter region of the beta-globin gene in patients from Tajikistan. *Hemoglobin* 1993; 17: 275–8.
 21. Sarookhani M.R., Ahmadi M.H. Rare and unexpected beta-thalassemic mutations in Qazvin Province of Iran. *African J Biotech* 2010; 9: 95–101.
 22. Merault G., Keclard L., Saint-Martin C., Jasmin K., Campier A., Delanoe-Garin J., et al. Hemoglobin Roseau-Pointe a Pitre $\alpha 2\beta 290$ (F6) Glu→Gly: a new hemoglobin variant with slight instability and low oxygen affinity. *FEBS Lett* 1985; 184 (1): 10–3.
 23. Liu J., Huang Y., Lei Y., Lai Y. Hb Southampton [$\beta 106$ (G8)Leu→Pro; *HBB*: c.320T>C] and Codons 41/42 (–TTCT; *HBB*: c.124_127del(TTCT)) in a Chinese Girl. *Hemoglobin* 2017; 41 (2): 134–6.
 24. Gómez V.A., Eberle S.E., Pepe C., Sciuccati G., Rosolen N.G., Cervio C., et al. Severe Hemolytic Anemia Due to Hemoglobin Southampton: Case Report. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110 (5): e91–4.
 25. Heintz N.H., Howard P.L. Hemoglobin Southampton (Casper): Characterization of the Base Mutation. *Am J Hematol* 1989; 30 (1): 1–3.
 26. Da Luz Pereira J.A., López P., Costa F.F., Sans M., de Fatima Sonati M. Hb Southampton [$\beta 106$ (G8) Leu→PRO, CTG→CCG] in a Uruguayan Woman. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35 (2): 146–7.
 27. Wada Y., Hayashi A., Fujita T., Matsuo T., Katakuse I., Matsuda H. Structural Analysis of Human Hemoglobin Variants With Field Desorption Mass Spectrometry. *Biochim Biophys Acta* 1981; 667 (2): 233–41.
 28. Wong S.C., Ali M.A., Pai M., Barr R.D. A new case of the unstable haemoglobin Genova (Alpha 2 Beta 2 28 (Beta 10) leu leads to pro) in Canada: as a result of sporadic mutation and causing Heinz body haemolytic anaemia. *Acta Haematol* 1980; 63 (4): 222–5.
 29. Solal M.C., Labie D. A New Case of Hemoglobin Genova $\alpha 2\beta 28$ (B10) Leu leads to Pro. Further Studies on the Mechanism of Instability and Defective Synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1973; 295 (1): 67–76.
 30. Hopmeier P., Binder C., Gadner H., Fischer M. A case of the unstable Hb Genova (beta 28 Leu>Pro) in an Arab child associated with severe haemolytic anaemia and growth retardation. *Acta Haematol* 1990; 83 (1): 39–41.
 31. Martínez G., Carnot J., Hernández P. Hb Genova in a Cuban family. Clinical differences between carriers. *Hemoglobin* 1983; 7 (6): 591–4.
 32. Kendall A., Young S., Oune N., Wiltshire B., Lehmann H. The unstable Hb Genova (beta 28Leu replaced by Pro) in an East African Family. Family study and the effect of splenectomy. *Acta Haematol* 1979; 61 (5): 278–82.
 33. Nabhani I.A., Aneke J.C., Verhovsek M., Eng B., Kuo K.H., Rudinskas L.C., et al. Novel High Oxygen Affinity Hemoglobin Variant in a Patient With Polycythemia: Hb Kenosis [$\beta 85$ (F1)Phe→Leu (TT T>TT G); *HBB*: c.258T>G]. *Hemoglobin* 2020; 44 (1): 10–2.
 34. Larson P.J., Friedman D.F., Reilly M.P., Kattamis A.C., Asakura T., Fortina P., et al. The presurgical management with erythrocytapheresis of a patient with a high-oxygen-affinity, unstable Hb variant (Hb Bryn Mawr). *Transfusion* 1997; 37 (7): 703–7.
 35. Hiratake S., Komada Y., Ito M., Azuma E., Sakurai M., Harano T. The First Case in Japan of Unstable Hemoglobin, Hb Buenos Aires [Beta 85 (F1) Phe>Ser], With Parvovirus B19 Infection (First Case in Japan). *Rinsho Ket-sueki* 1995; 36 (12): 1342–6.
 36. De Weinstein B.I., White J.M., Wiltshire B.G., Lehmann H. a new unstable haemoglobin: Hb Buenos Aires, beta 85 (F1) Phe leads to Ser. *Acta Haematol* 1973; 50 (6): 357–63.
 37. Kamseng P., Trakulsrichai S., Trachoo O., Yimniam W., Panthan B., Jit-torntam P., et al. Low Oxygen Saturation and Severe Anemia in Compound Heterozygous Hb Louisville [$\beta 42$ (CD1) Phe→Leu] and Hb La Desirade [$\beta 129$ (H7)Ala→Val]. *Hematology* 2017; 22 (2): 114–8.
 38. Keeling M.M., Ogden L.L., Wrightstone R.N., Wilson J.B., Reynolds C.A., Kitchens J.L., et al. Hemoglobin Louisville (beta-42 (CD1) Phe-Leu): An Unstable Variant Causing Mild Hemolytic Anemia. *J Clin Invest* 1971; 50 (11): 2395–402.
 39. Wu Y., Ramani G.V., Gai Q., Lemon L.C., Baer M.R. Rare hemoglobinopathy presenting as progressive dyspnea. *Am J Hematol* 2010; 85 (5): 355–7.
 40. Lorenzo-Medina M., de la Iglesia S., Ruiz-García L., Quintana-Hidalgo L., Martín-Alfaro R., Herrada J. Pitfalls of glycated hemoglobin in the glycemic assessment of diabetes patients with hemoglobin Louisville: role of serum fructosamine. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7 (3): 804–5.
 41. Von Planta M., Humbert J., Wacker P., Rimensberger P.C., Darbellay R., Roosnek E., et al. Hypothesis for generation of the unstable Hb Bucuresti (beta 42 Phe→Leu) mutation. *Hematol J* 2001; 2 (1): 61–6.
 42. Smiley R.K., Gravely M.E., Wilson J.B., Huisman T.J.H. Hemoglobin Louisville (beta 42 (CD1) phenylalanine replaced by leucine) occurring as a fresh mutation in a Canadian woman. *Hemoglobin* 1978; 2 (1): 89–90.
 43. Philippe M., Larondelle Y., Vaerman J.L., Martiat P., Galacteros F., Wajcman H., Lambert M. Hb Tübingen [$\alpha 2 \beta 2$ (2)106(G8)Leu→Gln] in a Belgian Family. *Hemoglobin* 1993; 17 (4): 373–8. DOI: 10.3109/03630269308997490