

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-77-83

Редкий вариант нестабильного гемоглобина Hakkari в России: описание случая и обзор литературы

С.Г. Манн, М.В. Красильникова, Н.А. Карамян, М.Е. Лохматова, А.О. Копосова, Е.А. Литвин, С.А. Плясунова

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

Нами описан единственный в России случай нестабильного гемоглобина Hakkari у двухлетнего русского мальчика с тяжелой трансфузионнозависимой анемией, возникшей в результате точечной *de novo* мутации гена β-глобина [β31(B13)Leu→Arg, HBB: c.95T>G]. Сочетание клинической картины тяжелой трансфузионнозависимой анемии, протекающей по типу большой формы β-талассемии, с отсутствием лабораторных признаков, характерных для данного заболевания, и наличием некоторых индивидуальных особенностей показателей крови затруднило диагностический поиск, который был завершён только благодаря современным молекулярно-генетическим методам. Проведенное сравнение всех известных случаев аномального нестабильного гемоглобина Hakkari позволяет выявить совпадения и различия клинико-лабораторного течения заболевания. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аномальные гемоглобины, нестабильный гемоглобин, гемоглобин Hakkari, тельца Гейнца

Манн С.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 77–83.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-77-83

Rare unstable hemoglobin Hakkari in Russia: a case report and literature review

S.G. Mann, M.V. Krasilnikova, N.A. Karamjan, M.E. Lokhmatova, A.O. Kuposova, E.A. Litvin, S.A. Plyasunova

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

Here we report the first case of unstable hemoglobin Hakkari identified in Russia to our knowledge. It was diagnosed in a two-year-old Russian boy with severe transfusion-dependent anemia caused by a *de novo* mutation in the β-globin gene [β31(B13)Leu→Arg, HBB: c.95T>G]. Routine diagnostic methods were not effective, and his diagnosis was not established until gene sequencing of the globin gene was performed. A comparative analysis of all known cases of unstable Hb Hakkari allows for the identification of similarities and differences in the clinical and laboratory course of the disease. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: abnormal hemoglobins, unstable hemoglobin, hemoglobin Hakkari, Heinz bodies

Mann S.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 77–83.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-77-83

Гемолитические анемии, обусловленные наличием структурно-аномальных гемоглобинов, – сравнительно редкая патология, вызванная изменениями аминокислотной последовательности в цепях глобина, влияющими на свойства молекулы гемоглобина, такие как стабильность, растворимость и сродство к кислороду [1]. Проявления данной патологии варьируются от клинически бессимптомных до тяжелых состояний [2].

В настоящее время описано 947 дефектов в β-глобиновой цепи, из них 118 приводят к образованию нестабильных гемоглобинов (НГ) [3]. Наследственные гемолитические анемии, связанные с аномальным НГ, вызваны мутациями глобиновых генов, в результате которых одна аминокислота заменяется другой, что приводит к изменению структуры

молекулы гемоглобина, нарушая ее стабильность. Такие варианты являются неустойчивыми к факторам внешней среды, подвергаются быстрой денатурации с последующей преципитацией и образованием телец Гейнца [4]. Тельца Гейнца взаимодействуют со структурами мембраны эритроцитов, вызывая их гемолиз [4]. Сверхнестабильные варианты характеризуются разрушением цепей глобина в клетках-предшественниках эритроцитов [5, 6]. Каждый НГ обладает определенным диапазоном стабильности, некоторые из них достаточно нестабильны, чтобы вызвать гемолитическую анемию в гетерозиготном состоянии [7]. НГ обычно наследуются как аутосомно-доминантные нарушения [8, 9] и часто являются результатом *de novo* мутаций [8]. Клиническая картина пациентов с такими вариантами и обстоятельства, при которых

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.03.2022
Принята к печати 22.04.2022

Контактная информация:

Манн Светлана Геннадьевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: 9035974212@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.03.2022

Accepted 22.04.2022

Correspondence:

Svetlana G. Mann, a researcher at the Laboratory of Molecular Biology, 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: 9035974212@mail.ru

они были обнаружены, значительно различаются [10], причем клинические проявления разных случаев одного и того же аномального гемоглобина также могут отличаться.

Примером может служить редкий сверхнестабильный гемоглобин Hakkari (Hb Hakkari), в большинстве случаев клинически проявляющийся трансфузионнозависимой анемией. Впервые данный гемоглобин был описан у турецкой девочки в 1995 г. [11]. В дальнейшем было выявлено еще 2 случая заболевания [12, 13]. На территории России Hb Hakkari ранее не встречался.

Замена тимиона на гуанин в положении 95 β-глобиновой цепи приводит к замене лейцина на аргинин в положении 31 (с.95T>G(p.Leu31Arg)) [3, 11], что изменяет структуру субъединиц глобина в основном в местах присоединения гема с образованием очень неустойчивой связи, последующей быстрой потерей гема молекулой гемоглобина и ее денатурацией. В результате происходит разрушение поздних предшественников эритроцитов в костном мозге с развитием неэффективного эритропоэза и тяжелой анемии, требующей регулярных гемотрансфузий [11–13].

Диагностика гемоглобинопатий в рутинной практике включает подсчет эритроцитов, эритроцитарных индексов, проведение электрофореза гемоглобинов и/или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2], тем не менее эти методы не всегда могут быть эффективными при диагностике некоторых вариантов НГ [6]. Это затрудняет своевременную постановку диагноза, а процесс поиска генетической причины заболевания может затянуться на годы. Использование метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) может быть полезным дополнением в диагностике данных патологий.

Приводим описание клинического случая впервые выявленного носительства аномального Hb Hakkari на территории России у этнически русского ребенка, возникшего в результате спонтанной мутации. Родители

пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 2 года 6 месяцев, впервые снижение гемоглобина до 69 г/л было выявлено в возрасте 6 месяцев, эритроциты составляли $2,58 \times 10^{12}/л$, основные эритроцитарные индексы, ретикулоциты и другие показатели гемограммы соответствовали возрастной норме (таблица 1). Несмотря на наличие умеренной гепатоспленомегалии, общий билирубин и его фракции не были повышены, так же как и другие биохимические показатели функции печени. Была проведена первая трансфузия эритроцитарной взвеси, после которой размеры печени и селезенки уменьшились до нормы.

При проведении дифференциальной диагностики анемии по месту жительства были исключены железодефицитное состояние, дефициты фолиевой кислоты и витамина B₁₂, болезнь Гоше, внутриутробные инфекции и вирусные гепатиты. Для исключения парциальной красноклеточной аплазии была проведена пункция костного мозга. В миелограмме отмечалось расширение эритроидного ростка без нарушения созревания эритроцитов. Суправитальное окрашивание костного мозга метиловым фиолетовым не проводилось.

Дальнейшее обследование ребенка проводилось в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В гемограмме от 19.06.2020 (возраст 1 год 3 месяца) через 24 дня после трансфузии: лейкоциты $9,61 \times 10^9/л$, эритроциты $3,43 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 93 г/л, средний объем эритроцита (MCV) 81 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) 27,1 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) 335 г/л, тромбоциты $243 \times 10^9/л$, нейтрофилы 34,9%, лимфоциты 54,5%,

Таблица 1

Динамика показателей красной крови ребенка (исследования проводились перед трансфузиями эритроцитарной взвеси)

Table 1

Changes in the child's red blood parameters (tests were carried out prior to the red blood cell suspension transfusion)

Дата (возраст) Date (age)	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBCs, $\times 10^{12}/L$	MCV, фл MCV, fL	MCH, пг MCH, pg	MCHC, г/л MCHC, g/L	RDW, %	Ретикулоциты, % Reticulocytes, %	NRBC, $\times 100$ лейкоцитов NRBC, $\times 100$ WBC
09.09.2019 (6 месяцев) 09.09.2019 (6 months)	69	2,58	81	26	—	—	0,4	—
11.03.2020 (1 год) 11.03.2020 (1 year)	72	2,71	76	26,6	350	—	0,7	—
19.06.2020 (1 год 3 месяца) 19.06.2020 (1 year and 3 months)	93	3,43	81	27,1	335	—	0,65	—
03.03.2021 (2 года) 03.03.2021 (2 years)	97	3,43	75,8	28,3	373	—	0,1	—
01.09.2021 (2 года 6 месяцев) 01.09.2021 (2 year 6 months)	95	4,12	70,1	23,1	329	18,9	0,19	0,2

Примечание. NRBC – ядросодержащие эритроциты.
Note. NRBC – nucleated red blood cells.

моноциты 8%, эозинофилы 2%, базофилы 0,6%, ретикулоциты 0,65% (таблица 1).

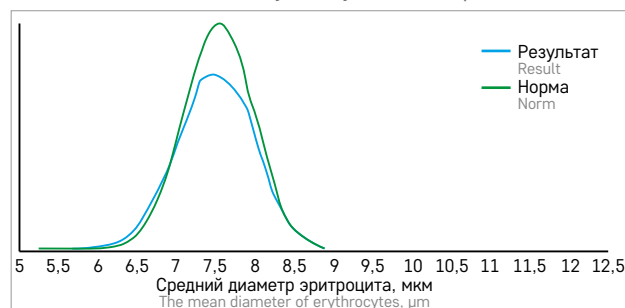
Для морфологического исследования эритроцитов периферической крови использовался комплекс автоматизированной микроскопии с функцией телемедицины для гематологических, цитологических, гистологических исследований МЕКОС-Ц2 (ЗАО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», Россия). По данным эритроцитометрии средний диаметр эритроцитов составлял 7,5 мкм, коэффициент овалоцитоза – 0,87, индекс сфероцитоза – 4,1, пойкилоцитоз – 18%, анизоцитоз – 7%, была выявлена полихроматофилия в единичных эритроцитах. На рисунке 1 представлена полученная

Рисунок 1

Средний диаметр эритроцитов пациента А

Figure 1

The mean diameter of erythrocytes of the patient A



при исследовании крови пациента кривая Прайс-Джонса.

Электрофорез гемоглобинов был проведен с помощью капиллярного электрофореза на полностью автоматизированной системе нового поколения Capillarys Neonat Fast (SEBIA, Франция) с использованием набора реагентов Sebia Capillarys Hemoglobin и показал незначительное повышение фракции HbF (до 7,2%) и нормальное значение HbA₂ (2,7%).

Для дальнейшей идентификации аномального гемоглобина проведено исследование глобиновых цепей методом ВЭЖХ (УФ-хроматограф Waters ACQUITY UPLC H-Class system, США), которое также не выявило патологии.

В лаборатории молекулярной биологии Центра им. Дмитрия Рогачева было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием кастомных панелей генов «Гемолитические анемии» (93 гена: *ABCB7, ABCG8, ADA, ADAMTS13, AK1, ALDOA, AMN, ANK1, ATP11C, BPGM, C15ORF41, C3, C3AR1, CASP10, CD46, CDAN1, CFB, CFH, CFI, CUBN, CYB5R3, DGKE, DHFR, EPB41, EPB42, FAS, FASLG, G6PD, GATA1, GCLC, GLRX5, GPI, GPX1, GSR, GSS, GYPA, GYPC, HBA1, HBA2, HBB, HBD, HBG1, HBG2, HFE, HK1, HMOX1, HSPA9, KCNN4, KIF23, KLF1, MTR, MTPP, NT5C3A, PFKM, PFKP, PGK1, PIEZO1, PIGA, PIGT, PKLR, PUS1, RHAG, SC5D, SEC23B, SLC11A2*

SLC19A2, SLC25A38, SLC2A1, SLC40A1, SLC46A1, SLC4A1, SPTA1, SPTB, SRD5A3, TCN2, TF, TFR2, THBD, TMPRSS6, TPI1, UGT1A1, VPS13A, XK, YARS2, EGLN1, EPO, EPOR, EPAS1, HAMP, HJV, UROS, UROD, ALAD) и «Костномозговая недостаточность» (197 генов: *ABCD4, ACD, AK2, ALAS2, ANKRD26, AP3B1, ASXL1, ATM, ATR, ATRX, BCOR, BCORL1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, C15ORF41, CA2, CALR, CBL, CBLB, CBLIF, CDAN1, CDKN2A, CEBPA, CLCN7, COG6, COQ2, CSF3R, CTC1, CXCR4, DDX41, DKC1, DNAJC21, DNMT3A, EFL1, ELANE, ERCC4, ERCC6L2, ETV6, EXOC3L2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FLT3, G6PC3, GAR1, GATA1, GATA2, GF11, GLA, GNAS, HAX1, HOXA11, HRAS, IDH1, IDH2, IFNGR2, IKZF1, IVD, JAGN1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KLF1, KRAS, LIG4, LMBRD1, LRP5, LYST, LZTR1, MAGT1, MAP2K1, MAP2K2, MARS, MECOM, MLH1, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MMUT, MPIG6B, MPL, MTRR, MYD88, MYH9, MYSM1, NAF1, NBN, NF1, NHP2, NOP10, NPM1, NRAS, OSTM1, PALB2, PARN, PCCA, PCCB, PDGFRA, PLEKHM1, POT1, PRDX1, PRF1, PTEN, PTPN11, RAB27A, RAD21, RAD51, RAD51C, RAF1, RASA2, RBM8A, RIT1, RMRP, RPL10A, RPL11, RPL15, RPL18, RPL19, RPL26, RPL27, RPL3, RPL31, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL4, RPL5, RPL9, RPLP0, RPS10, RPS15, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS7, RRAS, RTEL1, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SBDS, SBF2, SEC23B, SETBP1, SF3B1, SH2D1A, SH2B3, SLC46A1, SLX4, SMARCA1, SNX10, SOS1, SRP72, SRSF2, STAG2, TCIRG1, TERC, TERT, TET2, TFR2, TGFB1, TINF2, TNFRSF11A, TP53, TSR2, U2AF1, UBE2T, USB1, VPS13B, VPS33A, VPS45, WAS, WRAP53, WT1, XRCC2, ZRSR2*). Названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee. Пробоподготовку проводили с помощью методики гибридизационного селективного обогащения с использованием кастомной панели зондов производства Roche согласно протоколу производителя по проведению реакции обогащения с библиотекой зондов SeqCap EZ для секвенаторов Illumina. Анализ ДНК проведен на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения (120 × 2) со средней глубиной прочтения 147× (медианное 138×) и покрытием целевого региона 99% при глубине прочтения не менее 20×. Полученные данные были обработаны с помощью автоматизированного алгоритма, который включает выравнивание данных на референсную последовательность генома человека (hg38), выявление генетических вариантов и их фильтрацию по качеству, а также аннотацию по транскриптам каждого гена из базы RefSeq. Затем проводилась оценка популяционных частот выявленных вариантов, используя данные международного проекта gnomAD Exomes (ExAC) и базы gnomAD Genomes. Для оценки клинической значи-

мости выявленных вариантов использованы база данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD), Leiden Open Variation Database (LOVD), Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), специализированная база данных Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia mutations (HbVar), а также литературные данные (PubMed). Заключение о клинической значимости найденных вариантов давалось с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), HGMD, Российского руководства по интерпретации данных NGS и анализа литературы.

В результате во 2-м экзоне гена *HBB* обнаружена замена одного нуклеотида с.95T>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты р.(Leu32Arg). Данная замена не встречается в базах данных аллельных вариантов человека и описана в научной медицинской литературе как патогенная, приводящая к формированию аномального Hb Hakkarı. Также методом секвенирования по Сэнгеру мутация подтверждена у пациента и не обнаружена ни у одного из родителей, что свидетельствует о возникновении мутации *de novo* (рисунок 2). Также были обнаружены 2 редких генетических варианта: гетерозиготная дупликация с.455dupA (rs774170058) в гене *FANCC* и гетерозиготная замена, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона с.3853C>T в гене *FANCI* (rs121918164). Оба варианта были описаны в научной медицинской литературе у пациентов с анемией Фанкони как патогенные, в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами в генах группы комплементации С и комплементации I соответственно. Однако при исследовании биоматериала родителей пациента было установлено, что оба варианта унаследованы от клинически здорового отца, что свидетельствует об их гетерозиготном носительстве.

После завершения обследования в связи с повышением ферритина до 1273 нг/мл была назначена хелаторная терапия деферазироксом в терапевтических дозах.

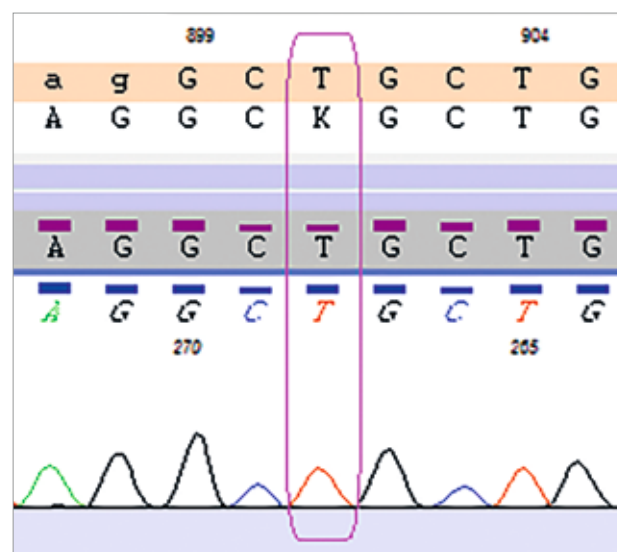
При повторном обследовании ребенка в Центре им. Дмитрия Рогачева 01.09.2021 (возраст 2 года 6 месяцев) в гемограмме: лейкоциты $5,45 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,12 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 95 г/л, MCV 70,1 фл, MCH 23,1 пг, MCHC 329 г/л, тромбоциты $280 \times 10^9/\text{л}$, индекс распределения эритроцитов (RDW) 18,9%, нейтрофилы 25%, лимфоциты 63,9%, моноциты 8,1%, эозинофилы 2,2%, базофилы 0,6%, ретикулоциты 0,19%, абсолютное количество ретикулоцитов $0,0078 \times 10^9/\text{л}$, нормобласты $0,2 \times 100$ лейкоцитов (таблица 1). Ферритин сыворотки от 01.09.2021 составлял 971 мкг/л, растворимые рецепторы трансферрина – 4,5 мг/л.

Рисунок 2

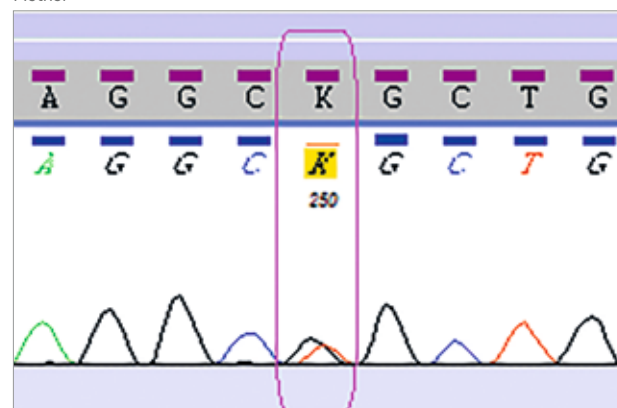
Результат секвенирования по Сэнгеру. Вариант с.95T>G подтвержден у пациента и не обнаружен ни у одного из родителей

Figure 2

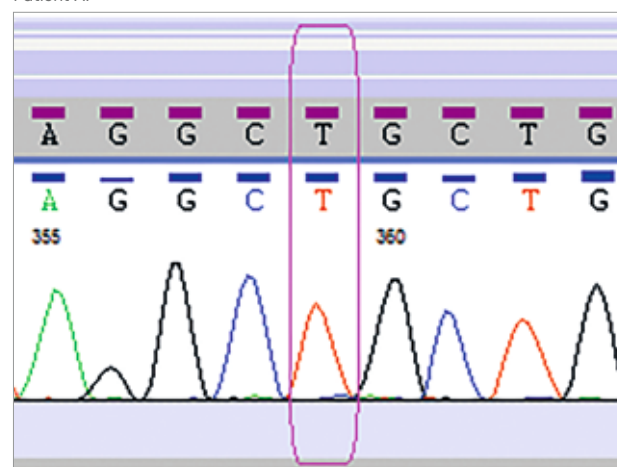
Sanger sequencing result. The c.95T>G variant was confirmed in the patient and was not found in the parents



Мать
Mother



Пациент А.
Patient A.



Отец
Father

Клиническое состояние пациента характеризуется отсутствием костных деформаций, специфичных для манифестных форм талассемии. При описании

клинических осмотров отмечалось периодическое умеренное увеличение печени и селезенки, одно-временное либо изолированное, подтвержденное ультразвуковыми исследованиями. Данный признак проявлялся в основном перед трансфузиями и исчезал после их проведения. При осмотрах в нашем Центре гепатоспленомегалия не выявлялась.

Нами были проанализированы данные гемограмм за весь период наблюдения. До августа 2020 г. по лабораторным данным сохранялась нормохромная, нормоцитарная анемия, далее отмечалось периодическое снижение MCV (до 75,8–76 фл) и MCH (до 21,9–25,8 пг). Минимальные показатели были зафиксированы при обследовании ребенка в нашем Центре: MCV до 70,1–70,6 фл и MCH до 23,1–23,7 пг (таблица 1). При этом количество ретикулоцитов было в пределах нормы либо несколько сниженным, что не соответствовало низким значениям гемоглобина и колебалось от 0,1 до 0,7% (однократно составляло 1,2%). В единичных исследованиях было зафиксировано наличие нормобластов (0,2–3,0 на 100 лейкоцитов). В окрашенных мазках периферической крови тельца Гейнца не были выявлены, окраска мазков костного мозга не проводилась.

Основные биохимические показатели оставались нормальными за весь период наблюдения за исключением концентрации общего билирубина, который впервые повысился до 23,8 мкмоль/л в январе 2020 г. (в основном за счет непрямой фракции). В дальнейшем средняя концентрация общего билирубина составляла 32,78 мкмоль/л, непрямого билирубина – 25,47 мкмоль/л, прямого билирубина – 7,2 мкмоль/л.

До 2 лет жизни ребенка трансфузии проводились нерегулярно, с периодическими удлинением интервалов между ними до 1,5–2,0 мес, что сопровождалось снижением гемоглобина до 59–63 г/л. Затем проведение заместительной терапии стало более регулярным, с интервалом в 3–4 нед. Всего к 2,5 годам жизни было проведено 17 гемотрансфузий в объемах, соответствующих весу ребенка.

Нами были проанализированы особенности течения и гематологические показатели крови всех известных случаев носительства аномального Hb Nakkarı (таблица 2).

До описанного нами случая в мире было выявлено всего 3 пациента с сверхнестабильным аномальным Hb Nakkarı. Дебют заболевания наблюдался в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. У всех пациентов имела место трансфузионнозависимая гемолитическая анемия средней или тяжелой степени, возникшая в результате мутации *de novo*. Во всех описанных ранее случаях в мазке периферической крови не были обнаружены тельца Гейнца, однако в костном мозге присутствовала гиперплазия эритроидного ростка с многочисленными

включениями в эритроблестах. Также ни в одном из описанных случаев Hb Nakkarı не был обнаружен с помощью рутинных методов, ВЭЖХ и капиллярного электрофореза гемоглобинов, однако все ранее описанные пациенты имели повышенный фетальный гемоглобин (от 23,1 до 34%). У нашего пациента максимальное значение гемоглобина не превышало 7,2%. Тест на нестабильность у всех детей был отрицательным [11–13], у нашего пациента не проводился.

Обращает на себя внимание наличие в ряде случаев более легкого течения заболевания по типу промежуточной формы, достоверного объяснения этим фактам получить не удалось. Во всех случаях, кроме первого описания Hb Nakkarı, проводилось исследование генов α -глобина. Все исследования показали отсутствие делеций в генах α -глобина, что позволяет предположить наличие дополнительных, пока не определенных генетических факторов, определяющих тяжесть анемии у пациентов с Hb Nakkarı.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые выявленный в России случай сверхнестабильного Hb Nakkarı у этнически русского ребенка протекал с тяжелой трансфузионнозависимой анемией, схожей с доминантной талассемией, характеризовался ранним дебютом заболевания, отсутствием результатов от проведения рутинного диагностического поиска, в том числе включавшего электрофорез гемоглобинов и исследование цепей глобина – ВЭЖХ, тельца Гейнца в периферической крови также не определялись. Изменения в генах β -глобина у родителей мальчика не были выявлены, что позволило определить характер мутации как *de novo*. Все перечисленные выше характеристики течения заболевания совпадали с описанными ранее случаями. Основным отличием нашего ребенка стал невысокий уровень фетального гемоглобина, в то время как у остальных пациентов он составлял 23,1–34%. Возможно, это было обусловлено выполнением неоднократных гемотрансфузий, подавляющих неэффективный эритропоэз, на момент проведения первичного изучения цепей глобина.

Применение современных молекулярно-генетических методов исследования, в нашем случае – NGS ДНК с использованием кастомной панели «Гемолитические анемии», во всех описанных случаях позволило завершить диагностический поиск. Все диагнозы были подтверждены в крупных гематологических центрах, оснащенных современным оборудованием.

Удлинение сроков окончательной постановки диагноза может быть обусловлено отсутствием настороженности к возможному наличию у пациентов

Таблица 2

Сравнение всех описанных ранее случаев носительства Hb Hakkari (начало)

Table 2

Comparative analysis of all previously described Hb Hakkari cases (beginning)

Авторы, год публикации Authors, year of publication	HbA ₂ , %	HbF, %	ВЭЖХ, % HPLC, %	Проба на нестабильность Test for hemoglobin instability	Возраст начала трансфузий Age at the start of blood transfusions	Клинические проявления Clinical manifestations
A. Gürgey, et al., 1995 [11]	2,4	32,7	AγT – 9,2 Gγ – 44,0 AγI – 46,8		2 года 2 years	Гепатоспленомегалия Периодическое снижение гемоглобина до 45–40 г/л Периодическая потребность в гемотрансфузиях (2 эпизода на момент диагностики заболевания) Hepatosplenomegaly Occasional decrease in Hb level up to 45–40 g/L Occasional need for blood transfusions (2 episodes by the time of diagnosis)
B. Kanathezhath, et al., 2010 [12]	1,2	23,1			10 месяцев 10 months	Непостоянная гепатоспленомегалия Потребность в регулярных гемотрансфузиях (каждые 4 нед) Transient hepatosplenomegaly Need for regular blood transfusions (every 4 weeks)
S. Nair, et al., 2014 [13]	2,0	34	Соотношения γ цепей не представлены (HbF – 32,4%) The ratio of γ chains was not reported (HbF level was 32.4%)	Положительный результат после инкубации крови с окислителем Positive after blood incubation with an oxidant	–	Спленомегалия Деформация костей черепа Периодическое снижение гемоглобина до 70–80 г/л Гемотрансфузии не проводились Гипербилирубинемия, общий билирубин до 5,1 мг/дл, прямой билирубин до 0,3 мг/дл Spleno-megaly Deformation of skull bones Occasional decrease in Hb level up to 70–80 g/L No blood transfusion was carried out Hyperbilirubinemia, total bilirubin up to 5.1 mg/dL, direct bilirubin up to 0.3 mg/dL
Результаты нашего исследования Our study results	2,3	7,2	Gγ – 1,39 Aγ – 1,01	Не проводилась No test was carried out	6 месяцев 6 months	Непостоянная гепатоспленомегалия Потребность в регулярных гемотрансфузиях (каждые 3–4 нед) Непостоянная гипербилирубинемия, общий билирубин до 6,18 мг/дл, прямой билирубин до 1,09 мг/дл Transient hepatosplenomegaly Need for regular blood transfusions (every 3–4 weeks) Hyperbilirubinemia, total bilirubin up to 6.18 mg/dL, direct bilirubin up to 1.09 mg/dL

Таблица 2

Сравнение всех описанных ранее случаев носительства Hb Hakkari (окончание)

Table 2

Comparative analysis of all previously described Hb Hakkari cases (end)

Авторы, год публикации Authors, year of publication	Национальность пациента Nationality a patient	Пол Sex	Возраст дебюта заболевания Age at the disease onset	Возраст на момент постановки диагноза Age at the diagnosis	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Эритроциты, × 10 ¹² /л RBCs, × 10 ¹² /L	MCV, фл MCV, fL	MCH, пг MCH, pg	Ретикулоциты, % Reticulo-cytes, %	Ретикулоциты, × 10 ¹² /л Reticulo-cytes, × 10 ¹² /L	NRBC, × 100 лейкоцитов NRBC, × 100 WBC	Тельца Гейнца Heinz bodies
A. Gürgey, et al., 1995 [11]	Турок Turkish	Женский Female	2 года 2 years	5 лет 5 years	37	1,33	96,2	27,8	6,0		–	Отсутствуют в эритроцитах Выявлены в эритроблотах Absent in erythrocytes Detected in erythroblasts
B. Kanathezhath, et al., 2010 [12]	Гватемалец Guatemalan	Мужской Male	10 месяцев 10 months	10 месяцев 10 months	64		79	26	1,9	0,047	0,92	Отсутствуют в эритроцитах Выявлены в эритроблотах Absent in erythrocytes Detected in erythroblasts
S. Nair, et al., 2014 [13]	Пуэрториканец Puerto Rican	Женский Female	5 лет 5 years		98		90,5	29,8	1,9	–	–	Отсутствуют в эритроцитах В эритроблотах выявлены базофильные внутрицитоплазматические включения Absent in erythrocytes Basophilic intraplas-matic inclusions were detected in erythroblasts
Результаты нашего исследования Our study results	Русский Russian	Мужской Male	6 месяцев 6 months	1 год 3 месяца 1 year and 3 months	69	2,58	81	26	0,4		–	Отсутствуют в эритроцитах Absent in erythrocytes

НГ, так же как и ограниченными возможностями более раннего проведения молекулярно-генетических исследований у диагностически сложных пациентов. В связи с этим нельзя исключить более широкое распространение Hb Hakkari в различных популяциях мира.

Таким образом, только проведение молекулярно-генетического исследования на завершающих стадиях обследования больных дает возможность выявления данной патологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

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

Koposova A.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>

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

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

Литература

1. Lichtman M.A., Kaushansky K., Prchal J.T., Levi M.M., Burns L.J., Armitage J.O. Williams Manual of Hematology, 9e. Chapter 17: Hemoglobinopathies Associated with Unstable Hemoglobin. 2011.
2. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2011; 108 (31–32): 532–40.
3. [Электронный ресурс] URL: <https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>. Дата обращения 15.08.2022.
4. Румянцев А.Г. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. Под ред. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н., Сметаниной Н.С. М.: Изд-во «Практическая медицина»; 2015. С. 111–112.
5. Ohba Y. Unstable Hemoglobins. Hemoglobin 1990; 14: 353–88.
6. Zur B. Hemoglobin variants – pathomechanism, symptoms and diagnosis. J Lab Med 2015; 1–11.
7. Carrell R.W., Winterbourn C.C. The unstable hemoglobins. Tex Rep Biol Med 1980; 40: 431–45.
8. Hematology: Basic principles and practice. Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J., Silberstein L.E., McGlave P. (eds.). 4th ed. 2005. 2821 p.
9. Zur B. Hemoglobin variants – pathomechanism, symptoms and diagnosis. J Lab Med 2015. DOI 10.1515/labmed-2015-0106
10. Milner P.F., Wrightstone R.N. The unstable hemoglobins: a review. Prog Clin Biol Res 1981; 51: 197–222.
11. Gurgey A., Altay C., Gu L.-H., Leonova J.Ye., Delibalta A., Öner C., et al. Hb Hakkari or $\alpha_2\beta_2\gamma_1$ (B13) LEU→ARG, a severely unstable hemoglobin variant associated with numerous intra-erythroblastic inclusions and erythroid hyperplasia of the bone marrow. Hemoglobin 1995; 19 (3–4): 165–72.
12. Kanathezath B., Hazard F.K., Guo H., Kidd J., Azimi M., Kuypers F.A., et al. Hemoglobin Hakkari: an autosomal dominant form of beta thalassemia with inclusion bodies arising from *de novo* mutation in exon 2 of beta globin gene. Pediatr Blood Cancer 2010; 54 (2): 332–5.
13. Nair S., Eldjerou L.K., Harris N.S., Dunbar L.N. Rare form of autosomal dominant thalassemia – Hemoglobin Hakkari. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 2118–20.