

НИЗКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ. СЛУЧАЙ ГЕМОГЛОБИНА БОНН В ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

С.И. Ситкин¹ , О.Б. Поздняков¹ , В.Г. Янков² ,
Б.И. Хижняк² 

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

² ГБУЗ «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь, Россия

Пульсоксиметрия является самым распространенным методом мониторинга дыхательной недостаточности. Снижение показателей SpO_2 является признаком гипоксемии. Аномальные гемоглобины, с наследственной мутацией в α -глобине или в β -глобине, могут приводить к ложно заниженным показателям насыщения гемоглобина кислородом. Частота встречаемости в популяции данной патологии неизвестна. В статье дается обзор международных публикаций по этой проблеме и приводится случай наследственной гемоглобинопатии (Hb Bonn) у родильницы, ее отца и ее сына. Было выявлено снижение осмотической резистентности эритроцитов на 30 % у обследуемых пациентов. Сын родильницы в возрасте трех лет после ОРВИ перенес гемолитико-уремический синдром, потребовавший проведения заместительной почечной терапии. Знания об аномальных гемоглобинах, сопровождающихся низкими показателями пульсоксиметрии, позволяют избежать врачебных ошибок.

- **Ключевые слова:** пульсоксиметрия, гемоглобинопатии, Hb Bonn, низкая сатурация

Для корреспонденции: Ситкин Сергей Иванович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; e-mail: sergei_sitkin@mail.ru

Для цитирования: Ситкин С.И., Поздняков О.Б., Янков В.Г., Хижняк Б.И. Низкие показатели пульсоксиметрии как проявление врожденных гемоглобинопатий. Случай гемоглобина бонн в тверской области. Вестник интенсивной терапии. 2017;3:76–80. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-76-80

Поступила: 27.07.2017



Пульсоксиметрия (SpO_2) является простым, надежным, неинвазивным методом оценки насыщения артериальной крови кислородом [1, 2]. Данный метод широко используется в клинической практике. Согласно российским порядкам оказания медицинской помощи, пульсоксиметрами, помимо отделений анестезиологии и реанимации, должны быть оснащены многие врачебные кабинеты и отделения поликлиник и стационаров [3–5].

LOW PULSOXIMETRY AS A MANIFESTATION OF CONGENITAL HEMOGLOBINOPATHIES. THE CASE OF HEMOGLOBIN BONN IN THE TVER REGION

S.I. Sitkin¹ , O.B. Pozdnyakov¹ , V.G. Yankov² ,
B.I. Khizhnyak² 

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia

² Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russia

Pulse oximetry is the most common method of monitoring respiratory failure. A decrease in SpO_2 indices is a sign of hypoxemia. Abnormal hemoglobins, with a hereditary mutation in α -globin or in β -globin, can lead to falsely low saturation of hemoglobin with oxygen. The frequency of this pathology occurrence in the population is unknown. This article reviews international publications on this issue and cites the case of hereditary hemoglobinopathy (Hb Bonn) in the parturient, her father and her son. All patients showed a decrease in osmotic resistance of red blood cells by 30 %. The son of the woman at the age of three years suffered from the hemolytic-uremic syndrome, which required renal replacement therapy. The knowledge of abnormal hemoglobins accompanied by low pulseoximetry will help to avoid medical errors.

- **Keywords:** pulse oximetry, hemoglobinopathies, Hb Bonn, low saturation

For correspondence: Sergey I. Sitkin — Doct. of Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care; e-mail: sergei_sitkin@mail.ru

For citation: Sitkin SI, Pozdnyakov OB, Yankov VG, Khizhnyak BI. Low Pulseoximetry as a Manifestation of Congenital Hemoglobinopathies. The Case of Hemoglobin Bonn in the Tver Region. Intensive Care Herald. 2017;3:76–80. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-76-80

Received: 27.07.2017

Пульсоксиметрия в настоящее время является важнейшим инструментом в руках анестезиолога, позволяющим оценивать оксигенирующую функцию легких и диагностировать гипоксемию [6, 7]. Технология пульсоксиметрии заключается в использовании двух спектров света (660 нм и 940 нм), пропускаемых через сосуды микроциркуляции [6, 8]. Как известно, принцип работы пульсоксиметра основан на том, что оксигемоглобин (HbO_2) интенсивно поглощает

инфракрасный свет (длина волны 940 нм), а дезоксигемоглобин (Hb) — красный спектр света (длина волны 660 нм). Таким образом, просвечивая красным и инфракрасным светом пульсирующий кровоток в тканях (палец, мочка уха), датчик пульсоксиметра, основываясь на степени поглощения красного и инфракрасного света, выдает процентный показатель насыщения гемоглобина кислородом. Получение низких показателей пульсоксиметрии требует от клинициста проведения активного диагностического поиска патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем [9]. Однако данная ситуация характерна для подавляющего числа пациентов, имеющих нормальный гемоглобин.

В настоящее время известны гемоглобины с аномальными спектрами поглощения света. Так, например, карбоксигемоглобин имеет сходные с оксигемоглобином спектры поглощения. Поэтому при отравлении угарным газом пульсоксиметр будет показывать нормальные параметры SpO_2 (т. е. завышенные), а ткани будут страдать от гипоксии, т. к. значительная часть гемоглобина вместо кислорода соединена с монооксидом углерода (CO) [6]. Метгемоглобин, напротив, занижает показатели пульсоксиметрии, т. к. одинаково активно поглощает спектры света как с длиной волны 660 нм (красный), так и с длиной волны 940 нм (инфракрасный) [10]. Поэтому пульсоксиметр будет показывать заниженные значения в диапазоне от 85 % до 90 %.

Как известно, молекула Hb состоит из двух субъединиц β -глобина и двух α -глобина, соединенными с четырьмя молекулами гема, содержащего железо [11]. Любая мутация, приводящая к изменению порядка вставки только одной аминокислоты как в структуре белка α -глобина, так и β -глобина, приводит к гемоглобинопатии, причем процент аномального гемоглобина может колебаться в широких пределах, от 5–10 % до 50 %. Поэтому данные изменения могут протекать как бессимптомно, так и с ярко выраженными клиническими проявлениями. Гемоглобинопатии в основном характеризуются тремя видами клинических проявлений:

1. развитие анемии вследствие низкой осмотической резистентности эритроцитов;
2. нарушение соединения аномального гемоглобина с кислородом;
3. особенность абсорбции аномальным гемоглобином красного и инфракрасного света.

К наиболее тяжелым видам наследственных гемоглобинопатий относятся серповидноклеточная анемия и талассемия. При серповидноклеточной анемии вследствие мутации синтезируется аномальный гемоглобин S вместо гемоглобина A. В условиях гипоксии гемоглобин S полимеризуется и образует длинные тяжи, в результате чего эритроциты приобретают серповидную форму. Эритроциты, несущие гемоглобин S, обладают пониженной стойкостью к лизису и пониженной кислородо-транспортной способностью, поэтому у больных с серповидноклеточной анемией повышено разрушение эритроцитов в селезенке, укорочен срок их жизни, повышен гемолиз и часто имеются признаки хронической анемии и гипоксии [11].

При талассемии нарушается синтез одной из четырех цепей глобина. Так, при нарушении синтеза β -цепи

будут преобладать α -цепи и наоборот. Бета-талассемия обусловлена снижением продукции β -цепей гемоглобина. Неповрежденные α -цепи избыточно накапливаются в клетках эритропоэза, что ведет к повреждению мембраны и разрушению как клеток эритроидного ряда в костном мозге, так и эритроцитов в периферической крови. Развиваются неэффективный эритропоэз и гемолиз с гипохромной анемией, т. к. содержание гемоглобина в эритроцитах недостаточно. Причины повышенной гибели эритроцитов связаны с нарушенной структурой клетки из-за неправильного соотношения цепей глобина в гемоглобине. Кроме укорочения жизни эритроцитов при данном заболевании происходит гибель клеток предшественников эритроцитов в костном мозге [12].

Всего в настоящее время известно около 1000 разновидностей аномальных гемоглобинов [13], однако только чуть более 65 гемоглобинопатий сопровождается низкими показателями пульсоксиметрии [9, 14]. Одним из наиболее частых проявлений аномального гемоглобина является нарушение его связи с кислородом. В подавляющем большинстве случаев аномальный гемоглобин имеет низкое сродство к кислороду. Однако гемоглобин Creteil, открытый в 70-х гг. прошлого века, напротив, характеризуется высоким сродством к кислороду (сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево), поэтому имеет место пониженный эффект Бора, и данный гемоглобин не взаимодействует с дифосфоглицератом. Данный вид гемоглобина плохо переносит кислород в ткани, т. к. остается полностью насыщенным кислородом [15, 16]. Измерения *in vivo* показали, что только одна половина всего присутствующего гемоглобина действительно участвует в переносе кислорода. Таким образом, полицитемия, характерная для этих пациентов, не должна корректироваться, поскольку она помогает поддерживать артериальные PaO_2 и PvO_2 близкими к их нормальным значениям и, таким образом, защищает человека от возможной тканевой гипоксии. Повышенное сродство к кислороду имеет и открытый в 1985 г. Hb Regina [17].

В самом крупном обзоре (Verhovsek M. et al., 2010), посвященном встречаемости в клинике аномальных гемоглобинов [9], авторы проанализировали все публикации по этой теме за 60 лет (с 1950 по 2010 г.). Рассматривались англоязычные статьи, где фигурировали пациенты с SpO_2 менее 95 %, с аномальным вариантом гемоглобина и отсутствием при этом респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний. В итоге в анализ были включены только 25 публикаций, в которые вошел 41 пациент с низкими значениями SpO_2 и подтвержденным вариантом аномального гемоглобина. Возраст больных колебался от периода новорожденности до 65 лет. Мужчины и женщины в данной выборке встречались одинаково часто. В половине рассматриваемых случаев у родственников также регистрировался аномальный гемоглобин с низкими показателями SpO_2 . Авторы разделили гемоглобинопатии на две группы:

1. гемоглобинопатии с одновременно низкими значениями SpO_2 и SaO_2 ;
2. гемоглобинопатии с низким SpO_2 и нормальным SaO_2 .

В первую группу вошли такие гемоглобины, как Hb Bassett [8, 9], Hb Rothschild [0, 1], Hb Canebiere [22], Hb Kansas [23], Hb Beth Israel [24], Hb Titusville [25]. В эту же группу входит и открытый 3 года назад Hb Venusberg — это новая кислород-аффинная гемоглобиновая мутация β -глобина. Клинические симптомы включают низкий уровень насыщения кислородом, цианоз губ и ногтей, а также ограниченную физическую устойчивость к стрессу [26]. Все эти гемоглобинопатии являются типичными вариантами гемоглобинов, для которых характерно пониженное сродство к кислороду, что приводит к низким показателям SpO_2 и заметному цианозу. Увеличение отношения дезокси-Hb к окси-Hb и приводит к цианозу, при этом парциальное давление PaO_2 остается нормальным. Кривая диссоциации оксигемоглобина при данных гемоглобинопатиях сдвинута вправо, однако доставка кислорода в периферические ткани может быть усилена за счет лучшей его отдачи. Пациенты с данным типом гемоглобинопатии не требуют никакого лечения, однако низкие значения SpO_2 и наличие цианоза могут ввести врача в заблуждение, результатом которого будет активная терапия гипоксемии (ИВЛ и оксигенотерапия).

В 2007 г. в журнале *Chest* был описан клинический случай Hb Bassett у 63-летней женщины, поступившей на плановую операцию по поводу грыжи [18]. При дыхании атмосферным воздухом ее SpO_2 составляла 85 % в покое и 81 % при нагрузке (работа на велоэргометре), при этом PaO_2 было 85 мм. рт. ст. Пациентка не имела никаких отклонений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Интересно, что 15 лет назад женщина перенесла острый панкреатит и длительное время находилась на ИВЛ через трахеостому. По воспоминаниям женщины, у врачей имелись трудности отлучения ее от респиратора, пока случайно трахеостома спонтанно не вывалилась, и женщина перешла на спонтанное дыхание. Можно предположить, что как перевод на ИВЛ, так и длительная респираторная поддержка были обязаны низким значениям SpO_2 .

Во вторую группу M. Verhovsek et al. отнесли гемоглобины с низким сродством к кислороду, однако имеющие нормальные значения SpO_2 . Такие гемоглобинопатии, как Hb Lansing [27], Hb Bonn [28], Hb Cheverly [9, 0], являются носителями мутации в α - и β -глобине. Hb Cheverly помимо прочего показал увеличенную абсорбцию света между 600 нм и 660 нм по сравнению с нормальным контролем гемоглобина.

Одним из недавно открытых аномальных гемоглобинов является гемоглобин Бонн, (Hb Bonn), впервые описанный в 2010 г. учеными боннского университета [28]. Hb Bonn представляет собой новую мутацию в гемоглобине проксимального α_1 -глобина с дополнительным максимумом поглощения оксигемоглобином красного света (668 нм). Это приводит при пульсовой оксиметрии к ложно низким значениям насыщения гемоглобина кислородом из-за неправильных расчетов в точке измерения 660 нм (рис. 1).

Для данной гемоглобинопатии характерен небольшой гемолиз, связанный с пониженной осмотической резистентностью эритроцитов [31].

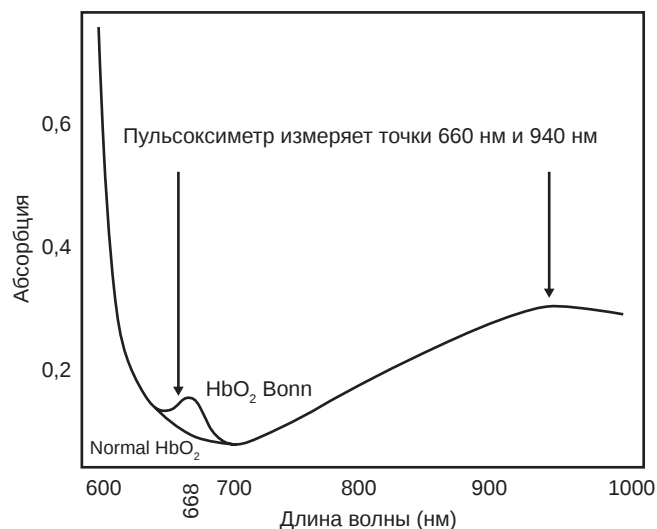


РИС. 1. Спектрофотометрия оксигемоглобина нормального и Hb Bonn. Адаптировано: Zur B., Hornung A., Breuer J. et al. [28]

Hb Bonn был впервые обнаружен у 4-летнего мальчика, поступившего на операцию по поводу перекрута яичка. Во время операции, выполненной в условиях общей анестезии, регистрировались низкие значения насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2 88 %), при подаче 100 % O_2 сатурация увеличилась до 91 %. Проведенный анализ газов крови не выявил отклонений от нормы. Однако в послеоперационный период ребенок был переведен в отделение кардиологии для исключения шунтирования крови в сердце. Впоследствии кардиальная патология была исключена. У 41-летнего отца мальчика низкие показатели пульсоксиметрии (SpO_2 88 %) были использованы врачами для оценки степени тяжести синдрома сонного апноэ с назначением аппаратной вентиляции под положительным давлением. Пройдя обследование и узнав, что у него имеет место аномальный гемоглобин, занижающий показатели пульсоксиметрии, отец мальчика отказался от ночной аппаратной вентиляции без всякого вреда для своего здоровья. Авторы статьи подчеркивают, что знания о существовании аномальных гемоглобинов помогут избежать как дорогостоящих методов обследования, так и врачебных ошибок.

Клинический случай. Женщина 26 лет поступила в ГБУЗ «Родильный дом № 3» г. Твери 14.08.2014 с диагнозом: «Беременность 38 недель, предлежание плаценты». В этот же день было выполнено кесарево сечение в условиях общей анестезии. По стечению обстоятельств пульсоксиметр был подключен к беременной после перевода ее на ИВЛ. Каково было удивление анестезиолога, когда он увидел, что SpO_2 составляет 78 %, при этом у женщины отсутствовал цианоз. Увеличение фракции подаваемого кислорода до 100 % проблему не исправило. Сатурация повысилась только до 82 %. Аускультация легких показала адекватную двухстороннюю вентиляцию. Показатели гемодинамики были в норме (АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 90 в мин). На второй минуте кесарева сечения был

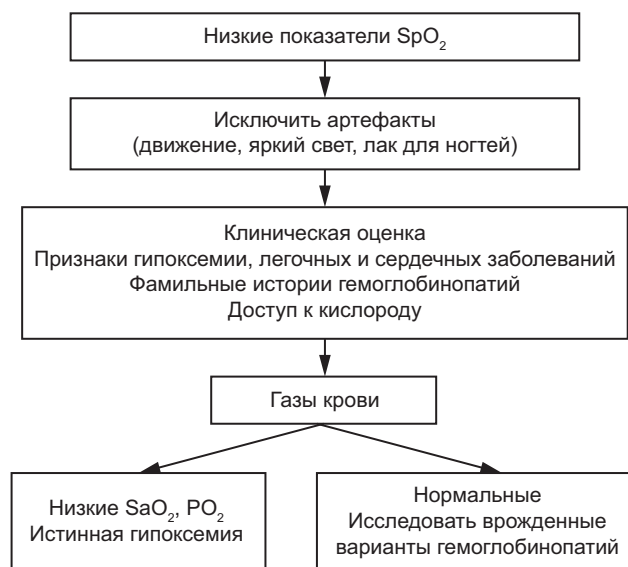


РИС. 2. Алгоритм действий при выявлении низких показателей пульсоксиметрии. Адаптировано: Verhovsek M. et. al. [9]

извлечен здоровый мальчик 7–8 баллов по шкале Апгар. Вся операция прошла без осложнений за 35 минут. Во время операции женщина вентилировалась 100 % кислородом, при этом показатели SpO_2 не превышали 83 %. По окончании операции было принято решение о продолженной вентиляции 100 % кислородом. Высказано предположение о тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако на ЭКГ признаки ТЭЛА отсутствовали. Анестезиолог принял решение будить родильницу и оценивать ситуацию клинически. После окончания действия седации и миорелаксации пациентка находилась в ясном сознании с адекватным дыханием и стабильными параметрами гемодинамики. После экстубации состояние женщины было удовлетворительным, жалобы отсутствовали. При этом значения SpO_2 составили 80 %.

В последующие дни пребывания в родильном доме никаких отклонений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у женщины не отмечалось, кроме низкой сатурации (SpO_2 78–80 %). Послеродовый период протекал без осложнений. Учитывая нестандартную клиническую ситуацию, была заподозрена генетическая аномалия гемоглобина. Перед выпиской в родильный дом были приглашены ее родители для проведения пульсоксиметрии. У матери SpO_2 составила 99 %, а у отца — 78 %. При этом отец был клинически абсолютно здоровым мужчиной 56 лет, занимающийся спортом. У родильницы и ее отца была взята кровь для лабораторных исследований. Единственным отклонением от нормы в обоих образцах крови явилось снижение осмотической резистентности эритроцитов на 30 %. Учитывая сочетание низкой сатурации, по данным пульсоксиметрии, отсутствию цианоза, пониженной осмотической резистентности эритроцитов мы предположили наличие у родильницы и ее отца гемоглобина Bopn. Им были даны разъяснения относительно имеющейся гемоглобинопатии. Спустя три

года, в феврале 2017 г., у сына данной женщины после перенесенного ОРВИ развился гемолитико-уремический синдром (ГУС) с острым почечным повреждением, потребовавший проведения заместительной почечной терапии. У этого ребенка тоже была низкая сатурация (SpO_2 78 %). Ребенок выздоровел и в настоящее время чувствует себя хорошо. Возможно, низкая осмотическая резистентность эритроцитов и спровоцировала развитие ГУС.

Обсуждение. В настоящее время около 7 % населения планеты имеют различные варианты гемоглобинопатий [32]. Встречаемость гемоглобинов с низкими показателями пульсоксиметрии достаточно редкое явление. Однако, проводя мониторинг, врач анестезиолог-реаниматолог должен знать, что низкие показатели пульсоксиметрии не всегда говорят о гипоксемии. M. Verhovsek et al. [9] предложили алгоритм действий клинициста при выявлении у пациента низких показателей пульсоксиметрии, представленный ниже (рис. 2).

Таким образом, приведенные данные обзора литературы и собственное клиническое наблюдение позволяют сделать заключение, что редко встречающиеся наследственные гемоглобинопатии могут привести к сложностям диагностики, потребности в обширных дорогостоящих обследованиях легочной и кардиальной систем. Поэтому знание атипичных вариантов Hb поможет клиницисту принять верное решение и избежать врачебных ошибок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Ситкин С.И. — провел анализ SpO_2 у родильницы, ее родителей, изучил историю болезни ребенка женщины, страдающей гемоглобинопатией, подготовил обзор литературы; Поздняков О.Б. — выполнил лабораторный анализ проб крови родильницы и ее отца, имеющих гемоглобинопатию; Янков В.Г. — выполнил кесарево сечение женщины с гемоглобинопатией, занимался ее ведением в послеоперационный период; Хижняк Б.И. — провел анестезиологическое пособие при кесаревом сечении и первый обратил внимание на аномально низкие показатели SpO_2 .

Отдельные благодарности. Авторы выражают благодарность рецензентам за внимательный анализ статьи и данные ими ценные рекомендации.

ORCID авторов

Ситкин С.И. — 0000-0002-2305-9238

Поздняков О.Б. — 0000-0002-8789-1410

Янков В.Г. — 0000-0002-7164-3404

Хижняк Б.И. — 0000-0001-6112-2077

Литература/References

1. Chan E.D., Chan M.M., Chan M.M. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir. Med.* 2013; 107(6): 789–799.
2. Hladik A., Lynshue K. Dyshemoglobinemias and pulse oximetry: A therapeutic challenge. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008; 30: 850–852.
3. Приказ МЗ РФ № 923н от 15.11.2012 «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «терапия». [Decree № 923 of RF MH dated November 15, 2012.

- "The order of rendering medical care to the adult population on the profile of "therapy"". Moscow, 2012. (In Russ)]
4. Приказ МЗ РФ № 543н от 15.05.2012 «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». [Decree № 543 of RF MH dated May 15, 2012. "On the approval of the regulation on the organization of primary health care for the adult population". Moscow, 2012. (In Russ)]
 5. Приказ МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 «Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». [Decree № 928 of RF MH dated November 15, 2012. "The order of rendering medical care to patients with acute disorders of cerebral circulation". Moscow, 2012. (In Russ)]
 6. Шурьгин И.А. Мониторинг дыхания в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.: Диалект, 2003. [Shurygin I.A. Respiratory monitoring in anesthesia and intensive care. St. Petersburg: Dialekt, 2003. (In Russ)]
 7. Zur B., Bagci S., Ludwig M., Stoffel-Wagner B. Oxygen saturation in pulse oximetry in hemoglobin anomalies. *Klin. Padiatr.* 2012; 224(4): 259–265.
 8. Sinex J.E. Pulse oximetry: Principles and limitations. *Am. J. Emerg. Med.* 1999; 17: 59–67.
 9. Verhovsek M., Henderson M.P., Cox G. et al. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: a systematic review. *Am. J. Hematol.* 2010; 85(11): 882–885.
 10. Reynolds K.J., Palayiwa E., Moyle J.T. et al. The effect of dyshemoglobins on pulse oximetry: Part I, Theoretical approach and Part II, Experimental results using an in vitro test system. *J. Clin. Monit.* 1993; 9: 81–90.
 11. Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология: пер. с англ. А.Г. Румянцев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Lewis S.M., Bain B., Bates I. Practical and laboratory hematology. 2009. (Russ. ed.: Lewis S.M., Bain B., Bates I. Prakticheskaya i laboratornaya gematologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2009.) (In Russ)]
 12. Clarke G.M., Higgins T.N. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin. Chem.* 2000; 46(8 Pt 2): 1284–1290.
 13. Hardison R.C., Chui D.H., Giardine B. et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum. Mutat.* 2002; 19: 225–233.
 14. Deyell R., Jackson S., Spier S. et al. Low oxygen saturation by pulse oximetry may be associated with a low oxygen affinity hemoglobin variant, hemoglobin Titusville. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 28(2): 100–102.
 15. Poyart C., Bursaux E., Teisseire B. et al. Hemoglobin Creteil: oxygen transport by erythrocytes. *In-vitro* and *in-vivo* studies in a high oxygen-affinity mutant hemoglobin. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88(6): 758–763.
 16. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями: руководство для врачей: в 3 т.: под ред. И.Б. Заболотских. Т. 2. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2016. [Perioperative management of patients with co-existing diseases: v 3 t.: ed. I.B. Zabolotskikh. T. 2. 2nd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2016. (In Russ)]
 17. Devaraj R., Wilson J.B., Huisman T.H. Hb Regina or alpha 2 beta 2 96(FG3)Leu — Val: A high oxygen affinity variant discovered by cationexchange HPLC. *Am. J. Hematol.* 1985; 19: 195–200.
 18. Das A., Sinha S., Hoyer J.D. Hemoglobin Bassett produces low pulse oximeter and co-oximeter readings. *Chest.* 2007; 131: 1242–1244.
 19. Abdulmalik O., Safo M.K., Lerner N.B. et al. Characterization of hemoglobin Bassett (alpha94Asp → Ala), a variant with very low oxygen affinity. *Am. J. Hematol.* 2004; 77: 268–276.
 20. Sharma V.S., Newton G.L., Ranney H.M. et al. Hemoglobin Rothschild (beta37(C3)Trp replaced by Arg): A high/low affinity hemoglobin mutant. *J. Mol. Biol.* 1980; 144: 267–280.
 21. Bruns C.M., Thet L.A., Woodson R.D. et al. Hemoglobinopathy case finding by pulse oximetry. *Am. J. Hematol.* 2003; 74: 142–143.
 22. Thuret I., Mely L., Kister J. et al. Association of HbS and a new low oxygen affinity variant, Hb Canebiere, [beta102(G4)Asn → Lys] in a healthy child. *Haematologica.* 2004; 89(9): ECR31.
 23. Nagayama Y., Yoshida M., Kohyama T., Matsui K. Hemoglobin Kansas as a Rare Cause of Cyanosis: A Case Report and Review of the Literature. *Intern. Med.* 2017; 56(2): 207–209.
 24. Nagel R.L., Lynfield J., Johnson J. et al. Hemoglobin Beth Israel. A mutant causing clinically apparent cyanosis. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295(3): 125–130.
 25. Deyell R., Jackson S., Spier S. et al. Low oxygen saturation by pulse oximetry may be associated with a low oxygen affinity hemoglobin variant, hemoglobin Titusville. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 28(2): 100–102.
 26. Zur B., Ludwig M., Stoffel-Wagner B. Case-control studies of novel hemoglobin anomalies as differential diagnosis in sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 557–563.
 27. Sarikonda K.V., Ribeiro R.S., Herrick J.L., Hoyer J.D. Hemoglobin lansing: a novel hemoglobin variant causing falsely decreased oxygen saturation by pulse oximetry. *Am. J. Hematol.* 2009; 84(8): 541.
 28. Zur B., Hornung A., Breuer J. et al. A novel hemoglobin, Bonn, causes falsely decreased oxygen saturation measurements in pulse oximetry. *Clin. Chem.* 2008; 54: 594–596.
 29. Hohl R.J., Sherburne A.R., Feeley J.E. et al. Low pulse oximeter-measured hemoglobin oxygen saturations with hemoglobin Cheverly. *Am. J. Hematol.* 1998; 59(3): 181–184.
 30. Yodfat U.A., Vaida S.J. Unexpected falsely low pulse oximeter measurements in a child with hemoglobin Cheverly. *Anesth. Analg.* 2006; 103(1): 259–260.
 31. So C.C., Chan A.Y., Chow E.Y. et al. Haemoglobin Bonn in a Chinese family as a cause of spurious hypoxaemia measured by pulse oximetry. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63(10): 947–949.
 32. Hardison R.C., Chui D.H., Giardine B. et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum. Mutat.* 2002; 19: 225–233.