

ОБМЕН ПОРФИРИНОВ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ ПОРФИРИИ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Дарико Альдиберовна Байтаева^{1*}, Станислав Семёнович Бессмельцев²

¹Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова, г. Баку,

²Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург

Реферат

Цель. Изучение метаболизма порфиринов при развитии вторичной печёночной порфирии у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Методы. Обследованы 148 больных мужского пола в возрасте 5–19 лет (медиана 12 лет) с нарушенной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, в сочетании с β-талассемией и без неё. Для верификации диагноза применяли качественный и количественный методы исследования активности данного фермента. Принимая во внимание различную степень дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, показатели метаболизма фермента и порфиринов сопоставляли с тяжестью анемии, функциональными способностями печени, параметрами, отражающими запасы железа в сыворотке крови, костном мозге, печени и моче. Учитывали маркёры интоксикации в развитии вторичной печёночной порфирии и эндотоксикоза. Для коррекции выявленных нарушений применяли лечебный плазмаферез.

Результаты. Показано влияние дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на метаболизм порфиринов и функциональное состояние печени с развитием анемии и эндогенной интоксикации. С помощью показателей, характеризующих обмен порфиринов у больных, выявлена вторичная печёночная порфирия. Установлено, что определение содержания глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и порфиринов позволяет выявлять нарушения в гемообразовании на раннем этапе и оценивать компенсаторные возможности печени. Для дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, независимо от степени тяжести, важным диагностическим признаком служит нарушенный синтез конечных продуктов обмена порфиринов – уро-, копро- и протопорфирина. Показана эффективность лечебного плазмафереза при гемолизе, вторичной печёночной порфирии и эндогенной интоксикации.

Вывод. Повышенная экскреция уро- и копропорфирина с мочой отражает тяжесть эндотоксикоза и служит альтернативой маркёрам интоксикации; высокая концентрация свободного протопорфирина и низкая уро- и копропорфирина в эритроцитах – важный диагностический признак нарушенной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в организме больных.

Ключевые слова: вторичная печёночная порфирия, плазмаферез, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, протопорфирин, копропорфирин.

PORPHYRIN METABOLISM IN SECONDARY HEPATIC PORPHYRIA IN PATIENTS WITH HEREDITARY DEFICIENCY OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE D.A. Baytaeva¹, S.S. Bessmel'tsev². *¹Azerbaijan Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology named after B.A. Eyvazov, Baku, Azerbaijan, ²Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia.* **Aim.** The study the porphyrin metabolism during the development of secondary hepatic porphyria in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Methods.** Examined were 148 male patients aged 5–19 years (median 12 years) with impaired activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in combination with β-thalassemia and without it. Qualitative and quantitative methods of examining the activity of this enzyme were used in order to verify the diagnosis. Taking into account the varying degree of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the indices of metabolism of the enzyme and of the porphyrins were correlated with the severity of anemia, functional liver capacities, with parameters reflecting iron content in blood serum, bone marrow, liver and urine. The markers of intoxication were also taken into account in the development of secondary hepatic porphyria and endotoxemia. Therapeutic plasmapheresis was used to correct the revealed disorders. **Results.** The influence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on the metabolism of porphyrins and liver functional status has been shown, which leads to the development of anemia and endogenous intoxication. With the help of parameters, which characterize the porphyrin metabolism in patients, secondary hepatic porphyria was revealed. It was established that determination of the content of glucose-6-phosphate dehydrogenase and porphyrins makes it possible to detect disturbances in heme synthesis at an early stage and to evaluate the compensatory abilities of the liver. An important diagnostic feature for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, regardless of severity, is the impaired synthesis of the end products of metabolism of porphyrins – uro-, copro- and protoporphyrin. The effectiveness of therapeutic plasmapheresis for hemolysis, secondary hepatic porphyria and endogenous intoxication has been shown. **Conclusion.** Increased excretion of uro- and coproporphyrin with urine reflects the severity of endotoxemia, and is an alternative to markers of intoxication; high concentration of free protoporphyrin and low concentration of uro- and coproporphyrin in erythrocytes is an important diagnostic sign of impaired activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in patients. **Keywords:** secondary hepatic porphyria, plasmapheresis, glucose-6-phosphate dehydrogenase, protoporphyrin, coproporphyrin.

Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), – часто встречающаяся наследственная аномалия эритрона, которая характеризуется гемоли-

тическими кризами и развитием анемии [2, 4, 9]. Тяжесть состояния нарастает, если дефицит Г-6-ФД сочетается с талассемией или серповидноклеточной анемией [1, 6, 10]. Данный фермент необходим для поддержания глутатиона в восстановленной форме, что защищает эритроциты, лейко-

циты и гепатоциты от оксидативного стресса [8]. При дефиците Г-6-ФД нарушаются обмен железа, синтез ферментов феррохелатазы и синтазы δ-аминолевулиновой кислоты, необходимых для образования гема [7, 11, 13]. Недостаток Г-6-ФД представляет собой ряд разнородных аномалий фермента, тяжесть клинических проявлений которых зависит от вида мутации в гене, кодирующем этот фермент [3, 4, 12, 14]. На территории России распространённость дефицита Г-6-ФД колеблется от 0,4 до 10% [5]. В Азербайджане энзимопатия выявлена у 29–37,3% населения, особенно в районах, где в прошлом была распространена малярия [1, 12]. В литературе недостаточно освещены вопросы метаболизма железа при дефиците Г-6-ФД, отсутствуют сведения относительно обмена порфиринов и их роли в развитии вторичной печёночной порфирии (ВПП), не отражены принципы коррекции выявленных нарушений.

Целью исследования было изучение метаболизма порфиринов при развитии ВПП у больных с дефицитом Г-6-ФД в сочетании с β-талассемией и без неё.

Обследованы 148 больных мужского пола с впервые установленным дефицитом Г-6-ФД в возрасте 5–19 лет (медиана 12 лет). У 30 здоровых лиц установлены колебания Г-6-ФД (2,4–6,5 ед., в среднем 3,5±0,3 ед.). В зависимости от степени дефицита Г-6-ФД и сочетания его с гомозиготной формой β-талассемии больные разделены на четыре группы: первую составили 40 пациентов с активностью Г-6-ФД 2,9±0,2 ед., во вторую и третью группы вошли по 40 больных с активностью Г-6-ФД 2,1±0,1 и 0,9±0,05 ед. соответственно, в четвёртую – 28 больных с дефицитом Г-6-ФД (1,9±0,1 ед.) и гомозиготной β-талассемией. У пациентов первой группы выявлена умеренная гемолитическая анемия. Больные второй-четвёртой групп поступали в клинику на высоте гемолитического криза. Обращали на себя внимание желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, увеличение размеров печени и селезёнки, олигурия и тёмный цвет мочи. В подавляющем большинстве состояние больных расценивалось как средней тяжести или тяжёлое, лишь у 19 больных – как удовлетворительное. Для определения активности Г-6-ФД применяли качественный и количественный методы [4]. Диагноз гомозиготной β-талассемии подтверждали высоким содержанием фетального гемоглобина и высокой осмоти-

ческой резистентностью эритроцитов [3]. У всех больных изучали: (1) общий анализ крови с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов, эритроцитарных параметров [количество эритроцитов, средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС)]; (2) биохимические показатели крови: содержание общего билирубина и его фракций в сыворотке крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и концентрация мочевины. Для оценки эндогенной интоксикации рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу: $ЛИИ = (4Ми + 3Ю + 2П + С) / (Лф + Мо) \times (\mathcal{E} + 1)$, где Ми – миелоциты (относительное количество), Ю – юные формы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Лл – плазматические клетки, Лф – лимфоциты, Мо – моноциты, Э – эозинофилы. В норме ЛИИ составляет 0,3–1,5 (1,38±0,2). Исследовали циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) с фотометрированием на спектрофотометре СФ-16 (норма 68,4±4,3 усл.ед.). Для выявления нарушений в метаболизме порфиринов после качественного анализа на спектрофотометре СФ-16 исследовали отдельные количественные показатели. Определяли эритроцитарный уропорфирин (УП), копропорфирин (КП) и протопорфирин (ПП), содержание δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена (ПБГ), величину экскреции УП и КП с мочой. Осуществляли биопсию печени, аспирацию костного мозга и магнитно-резонансную томографию.

Статистическую обработку полученных результатов проводили путём определения среднеарифметических величин (М) и ошибок (±m) методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину. Использовали программы таблиц Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ «Statistica 6».

У больных первой группы выявлен незначительный гемолиз, без кризов, с нормоцитарной анемией лёгкой степени, нормальными эритроцитарными параметрами, но с нарушенным метаболизмом железопорфиринового комплекса. Такие больные составляли группу носителей энзимопатии. Однако при развитии анемии они подлежали лечению. У больных второй-четвёртой групп после приёма лекар-

Динамика гематологических и биохимических показателей у больных с различной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), M±m

Группы больных	Активность Г-6-ФД, ед.	Период определения	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Содержание гемоглобина, г/л	Доля ретикулоцитов, %	Активность АЛТ, МЕ/л	Активность АСТ, МЕ/л	Содержание общего билирубина (мкмоль/л)
Первая группа, n=40	2,9±0,2	д/л	3,0±0,27*	98±5,5*	1,5±0,1*	31±1,2	19,5±0,8	16,7±1,1
		п/л	4,1±0,34**	118±6**	1,1±0,02**	28±1,1	16±0,7	14,6±0,9
Вторая группа, n=40	2,1±0,1	д/л	2,96±1,15*	82±4,6*	2,2±0,6*	37±1,6*	28±1,3	39±2,8*
		п/л	3,85±0,3**	108±5,4**	1,3±0,1**	28±1,5	24±1,2	26±1,4**
Третья группа, n=40	0,9±0,05	д/л	1,8±0,1*	48±2,3*	4,9±0,4*	44±2,1*	39±2,2*	68±6,2*
		п/л	3,4±0,32**	92±5**	1,7±0,2**	30±1,7**	25±1,3**	36±2,7**
Четвёртая группа, n=28	1,9±0,1	д/л	1,65±0,15*	39±2,5*	3,8±0,25*	112±9*	69±5,4*	75,4±4,1*
		п/л	3,2±0,26**	90±3**	2,4±0,2**	78±5**	46±3**	57±2,5**

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; д/л – до лечения, п/л – после лечения; *р < 0,01 – различия показателей в период поступления и нормы; **р < 0,01 – различия показателей до и после лечения.

ственных препаратов (метамизола натрия, ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и др.) возникала диагностическая триада: гемолитическая анемия, ретикулоцитоз и желтуха. Во второй и третьей группах анемия носила нормохромный характер, в четвёртой – гипохромный. У больных второй-четвёртой групп обнаружено изменение среднего объёма эритроцита (79±4,5, 77±3,8 и 59,5±1,5 фл соответственно, норма 80±3,5 фл). Значения МСН и МСНС были низкими лишь в четвёртой группе больных, у которых дефицит Г-6-ФД сочетался с мозаичной β -талассемией (МСН 18,3±1,2 и 19±1,2 пг, норма 26±1,7 пг; МСНС: 30,2±1,7 и 31,4±1,8 г/л, норма 34±1,9 г/л). Во время гемолитического криза у больных третьей и четвёртой групп обнаруживали эритроциты с включениями телец Хайнца, костный мозг отличался реактивной гиперплазией эритроидного ростка. В четвёртой группе больных зарегистрированы нарушения в обмене железа. Количество сидеробластов достоверно превышало норму (38±1,3%, р < 0,05). Железо в виде гранул скоплениями определялось и в межклеточном пространстве. По результатам магнитно-резонансной томографии и пункционной биопсии печени у 19 пациентов третьей группы и 22 больных четвёртой выявлены фиброзные изменения. Перегрузка железом подтверждалась данными о концентрации сывороточного ферритина (во второй группе – 103±4,6, в третьей – 225±12, в четвёртой – 646±74 нг/мл) и железа (5,3±0,4; 7,8±0,6 и 15±1,1 мг/г сухого вещества печени соответственно, при норме < 1 мг/г) в биоптате печени. У 48 больных обнаружено носительство вирусов гепатитов

В и С. В таких случаях активность Г-6-ФД резко снижалась, вплоть до полного отсутствия, что было причиной частых гемолитических кризов с нарушением функций печени, метаболизма порфиринов и развитием ВПП. Биохимические показатели, характеризующие работу печени больных второй-четвёртой групп, отражены в табл. 1. Чем ниже активность Г-6-ФД, тем тяжелее гемолитиз и анемия. Активность щелочной фосфатазы и концентрация мочевины в крови превышали норму (31±1,6 ед. и 9,4±±0,9 ммоль/л, 45±2,3 ед. и 14±1,2 ммоль/л, 67±3,9 ед. и 17±1,5 ммоль/л соответственно во второй-четвёртой группах, р < 0,01), свидетельствуя о нарушении функций печени и почек с развитием эндогенной интоксикации. Последняя подтверждалась повышенными значениями ЛИИ (3,1±0,2; 3,9±0,3 и 4,2±0,3) и ЦИК (127±6,7; 134±7,5 и 152±±8,8 усл.ед.), а также мочевины (6,5±0,6; 9,2±0,8 и 11±0,9 ммоль/л соответственно). Между тем, у больных первой группы, несмотря на изменение показателей железо-порфиринового комплекса, признаки эндотоксикоза и ВПП отсутствовали.

Пациентам второй-четвёртой групп назначена гемотранфузионная терапия (6–10 введений эритроцитарной массы в месяц) в сочетании с дефероксамином (20–25 мг/кг в сутки), адеметионином (400 мг 2 раза в день внутривенно) и лечебным плазмаферезом (3–4 сеанса на курс). Объём забираемой плазмы на высоте гемолитического криза за сеанс составлял 400–600 мл. В четвёртой группе больных число сеансов плазмафереза не превышало 2 на 1 курс лечения. Повторно плазмаферез проводили

Динамика изменений основных показателей метаболизма порфиринов у больных с различной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), М±m

Группы больных	Активность Г-6-ФД, ед.	Период определения	Эритроциты			Моча			
			УП	КП	ПП	АЛК	ПБГ	КП	УП
			мкмоль/л			мкмоль/8,8 ммоль креатинина		нмоль/8,8 ммоль креатинина	
Первая группа, n=40	2,9±0,2	д/л	0,25±0,01	0,64±0,04	6,9±0,5*	9,3±0,6	4,1±0,3*	10,3±0,7	89±2,9*
		п/л	0,28±0,02	0,43±0,03**	5,1±0,4**	8,6±0,5**	5,8±0,4**	9,5±0,6	72±2,1**
Вторая группа, n=40	2,1±0,1	д/л	0,21±0,01	0,4±0,03*	7,9±0,4*	9,8±0,4	4,8±0,4*	18,2±1,2*	112±5,8*
		п/л	0,24±0,02	0,49±0,02	4,2±0,6**	8,6±0,3	3,9±0,5	11,1±0,9**	92±2,4**
Третья группа, n=40	От 0,9±0,05 до полного отсутствия	д/л	0,01±0,001*	0,26±0,02*	8,1±0,6*	10,1±0,3*	7,8±0,7*	21,4±1,2*	171±7,5*
		п/л	0,15±0,01**	0,15±0,01**	6,8±0,5**	9,6±0,7**	12±1,1**	15,1±1,2**	132±6,4**
Четвёртая группа, n=28	1,9±0,1	д/л	0,01±0,001*	0,1±0,01*	8,7±0,6*	39±2,4*	23±1,2*	49,9±2,4*	735±68,5*
		п/л	0,02±0,002**	0,26±0,2**	6,4±0,5**	25±1,4**	15±1,1**	31,6±1,8**	611±57,3**
Здоровые, n=30	3,5±0,3		0,2±0,01	0,55±0,04	4,3±0,3	8,6±0,7	2,1±0,3	8,9±0,5	69±1,3

Примечание: УП – уропорфирин; КП – копропорфирин; ПП – протопорфирин; АЛК – δ-аминолевулиновая кислота; ПБГ – порфобилиноген; д/л – до лечения; п/л – после лечения; *p < 0,01 – сравнение нормы с периодом поступления; **p < 0,01 – сравнение до и после лечения.

через 15 дней (2–3 сеанса в течение 2 мес). В результате у больных в короткие сроки купировался гемолитический криз, увеличивалось содержание гемоглобина, сократилось количество реакций и осложнений после гемотрансфузий. При повторной пункции грудины выявлялись новые популяции эритроцитов с нормальной активностью Г-6-ФД. У 31 больного второй группы и у 2 пациентов третьей группы нормализовались эритроцитарные параметры. В течение последующих 4–6 мес больным проводили ещё от 4 до 6 сеансов плазмафереза, что позволяло снизить риск развития новых гемолитических эпизодов и тяжесть эндотоксикоза. У больных второй группы через 6 мес после 1 курса лечения заметно снизилась активность аминотрансфераз и тяжесть эндотоксикоза. У больных третьей и четвёртой групп достоверное улучшение в метаболизме порфиринов и снижение тяжести эндотоксикоза и ВПП зарегистрированы после 2–3 курсов лечения.

У больных первой группы определялся перераспределительный дефицит железа с нормальным содержанием УП и КП в эритроцитах, но с существенным повышением концентрации свободного ПП (табл. 2). При нормальных запасах железа (количество сывороточного ферритина 82±5,3 нг/мл при норме 76±4,9 нг/мл, десфераловый тест 1,5±0,1 мг/сут при норме 1,3±0,1 мг/сут) в костный мозг его поступало недостаточно, о

чём свидетельствовало сниженное количество сидеробластов 18±0,7% (норма 24,5±1,2%). В результате на фоне повышенного синтеза ПБГ несвязанный с железом ПП продолжал накапливаться в эритроцитах (p < 0,01).

На фоне терапии у всех больных происходило повышение содержания гемоглобина и синтеза ПБГ, достоверно снизились количество эритроцитарного ПП и экскреция УП и КП (p < 0,01) с мочой (см. табл. 2). Во второй группе больных отмечена лишь умеренно выраженная ВПП с нормальными значениями δ-аминолевулиновой кислоты и количеством свободных эритроцитарных УП и КП, но с повышенным образованием ПБГ.

У пациентов третьей и четвёртой групп УП и КП в эритроцитах определялись в следовых количествах. Общими и основными признаками ВПП во второй-четвёртой группах были повышенное содержание ПП в эритроцитах и высокая экскреция УП и КП с мочой. Вероятно, при достаточной концентрации железа в организме накопление ПП в эритроцитах могло происходить по двум причинам: (1) из-за его усиленного синтеза, когда образование ПП превышало потребление; (2) в связи с недостаточным поступлением феррохелатазы из печени к месту соединения ПП с железом. На синтез и активность фермента феррохелатазы могли повлиять функциональная недостаточ-

ность печени и развитие ВПП. Во второй и третьей группах после лечения, включающего плазмаферез, зарегистрированы купирование гемолитического криза, снижение выраженности анемии, количества ПП в эритроцитах и экскреции УП и КП с мочой. Снизилась активность АЛТ и АСТ (см. табл. 1), а также концентрация общего билирубина (с $39 \pm 2,8$ до $26 \pm 1,4$ мкмоль/л), сывороточного ферритина (с 103 ± 4 до $85 \pm 3,2$ нг/мл) и показания десфералового теста (с $2,1 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$ мг/сут).

Для определения ведущей роли плазмафереза в лечении больных с нарушенной активностью Г-6-ФД нами была выделена подгруппа из 10 человек с дефицитом фермента Г-6-ФД, которым данный метод терапии не назначали. Выяснилось, что у этих пациентов, несмотря на трансфузии эритроцитарной массы и назначение дефероксамина с адеметионином, сохранялась гемолитическая анемия (содержание гемоглобина $72 \pm 4,1$ г/л, общего билирубина — $64 \pm 3,7$ мкмоль/л, количество ретикулоцитов — $4,7 \pm 0,3\%$) и функциональная недостаточность печени (АЛТ $68 \pm 4,1$ МЕ/л; АСТ $40 \pm 2,3$ МЕ/л). Был нарушен синтез δ -аминолевулиновой кислоты и ПБГ ($9,3 \pm 0,5$ и $10,3 \pm 0,5$ мкмоль/8,8 ммоль креатинина), повышена экскреция УП ($19 \pm 1,1$ ммоль/8,8 ммоль креатинина) и КП ($176 \pm 7,4$ ммоль/8,8 ммоль креатинина) с мочой. Зарегистрированы высокие показатели маркёров эндогенной интоксикации (ЛИИ $2,9 \pm 0,3$, ЦИК $141 \pm 5,6$ усл.ед., концентрация мочевины $15 \pm 1,1$ ммоль/л). Полученные результаты указывают на важную роль плазмафереза при купировании гемолитического криза, эндогенной интоксикации и ВПП.

ВЫВОДЫ

1. Проведённое исследование обмена порфиринов у больных с нарушенной активностью Г-6-ФД показало, что выбранный методический подход позволяет своевременно выявлять нарушения в гемоброизации и оценивать компенсаторные возможности печени. Синдром ВПП обратим только при дефиците Г-6-ФД лёгкой степени.

2. Включение плазмафереза в программу комплексной терапии больных с дефи-

цитом Г-6-ФД способствует повышению эффективности лечебных мероприятий, направленных на снижение тяжести гемолита, развития ВПП, перегрузки железом и эндогенной интоксикации.

3. Дополнительными биохимическими маркёрами, отражающими тяжесть ВПП и эндогенной интоксикации, служат высокие показатели экскреции УП и КП с мочой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскерова Т.А. Сочетание недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с наследственным гемохроматозом // Здоровье семьи — XXI век. — 2002. — №18. — 16 с.
2. Гаджиев Д.Б., Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э. Посттрансфузионные гемолитические реакции в регионах, эндемичных по гену недостаточности активности фермента Г-6-ФД // Врач. — 2004. — №2. — С. 19–23.
3. Гаджиев Д.Б. Режимы проведения плазмафереза при гемолитических кризах у больных с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД // Эфферент. терапия. — 2005. — Т. II, №4. — С. 68–71.
4. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Анемия у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М.: Макс-Пресс, 2006. — С. 18–29.
5. Финогенова Н.А. Анемии у детей (диагностика, дифференциальная диагностика, лечение). — М.: Макс-Пресс, 2004. — С. 109.
6. Шапов И.А., Байгишиева Н.Ч. Серповидноклеточная болезнь. — Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2006. — С. 12–33.
7. Beutler E. The genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency // Semin. Hematol. — 1990. — Vol. 27. — P. 137–164.
8. Hirono A., Fujii H., Miwa S. G6PD Nara: A new class glucose-6-phosphate dehydrogenase variant with an eight amino acid deletion // Blood. — 2002. — Vol. 94. — P. 250–252.
9. Kaplan M., Algur N., Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108. — P. 956–957.
10. Kappas A., Drummond G., Valaes T. A single dose of Sn-mesoporphirin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108. — P. 25–27.
11. McMullin M. The molecular basis of red cell enzymes // J. Clin. Pathol. — 1999. — Vol. 52. — P. 241–242.
12. Movsum-zade K.M., Tsalikova T.P., Turgieva D.A. et al. Detection of mutations in G6PD gene in Azerbaijan // 25th Silver Jubilee FEBS Meeting. — 2004. — P. 156–158.
13. Rovira A., De Angioletti V., Camacho-Vanegas O. Stable *in vivo* expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and rescue of G6PD deficiency in stem cells by gene transfer // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 4111–4112.
14. Vulliamy T.J., Beutler E., Lizzatto L. Variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency are due to missense mutations spread throughout the coding region of the gene // Hum. Mutat. — 2003. — Vol. 111. — P. 159–169.