

Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом

И.С. Долгополов¹, М.Ю. Рыков^{2,3}, А.А. Рябцев⁴, С.Ю. Кольцова⁴

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

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия;

³Клиника «Второе мнение», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр имени Е.М. Бакуниной», Тверь, Россия

Congenital methemoglobinemia and abnormal hemoglobin M variant in a newborn with cyanosis

I.S. Dolgoplov¹, M.Yu. Rykov^{2,3}, A.A. Ryabtsev⁴, S.Yu. Koltsova⁴

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

²Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

³Second Opinion Clinic, Moscow, Russia;

⁴E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russia

Врожденная метгемоглобинемия, особенно обусловленная патологическим гемоглобином М, — крайне редкая причина цианоза у новорожденных. Время начала и тяжесть клинических проявлений при болезни гемоглобина М зависит от того, какую цепь глобина затронула генетическая мутация.

Цель исследования. Представить случай врожденной метгемоглобинемии, связанный с болезнью гемоглобина М, не распознанный в неонатальном периоде, обобщить данные по диагностике, терапии и прогноз при данной патологии.

Клиническое наблюдение. У доношенного ребенка без органной патологии отмечено развитие диффузного цианоза в раннем неонатальном периоде, снижение pSO_2 до 70%, резистентное к терапии кислородом, нарастающая анемия. Уровень метгемоглобина максимально до 17%. Снижение уровня метгемоглобина до 5,7% и стабилизация $pSO_2 > 90\%$ получены после двух трансфузий эритроцитарной взвеси. При электрофорезе на 5-е сутки жизни патологических форм гемоглобина не выявлено. При повторном электрофорезе в возрасте 5 мес выявлена патологическая фракция гемоглобина 8,9%, соответствующая гемоглобину М Iwate. В течение первого года наблюдения рост и развитие ребенка соответствует возрастной норме; отмечается стабильный акроцианоз. Метгемоглобин в крови сохраняется на уровне 8,7–8,9% без специфической терапии в течение последних 6 мес.

Заключение. Диагностическими критериями диагноза врожденной метгемоглобинемии, вызванной дефектным гемоглобином М (М-гемоглобинопатия), явились высокий стойкий уровень метгемоглобина (9–12%) и выявленный аномальный вариант гемоглобина М при электрофорезе (HbM Iwate).

Ключевые слова: новорожденный, врожденная метгемоглобинемия, цитохром b5 редуктаза, гемоглобин М, цианоз.

Для цитирования: Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Рябцев А.А., Кольцова С.Ю. Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(2): 81–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-81-85

Congenital methemoglobinemia, especially caused by pathological hemoglobin M, is an extremely rare cause of cyanosis in newborns. The time to onset and severity of clinical manifestations in hemoglobin M disease depends on which globin chain the mutation occurred in.

Purpose. To present the case of congenital methemoglobinemia associated with hemoglobin M disease, not recognized in the neonatal period, to summarize the data on diagnosis, therapy, and prognosis for this pathology.

Clinical case. In a full-term child without organ pathology, the development of diffuse cyanosis in the early neonatal period, a decrease in pSO_2 of 70%, resistant to oxygen therapy, and increasing anemia were noted. The level of methemoglobin is up to a maximum of 17%. A decrease in the level of methemoglobin to 5.7% and stabilization of $pSO_2 > 90\%$ were obtained after two transfusions of erythrocyte suspension. No pathological forms of hemoglobin were detected during electrophoresis on the 5th day of life. Repeated electrophoresis at the age of 5 months revealed a pathological hemoglobin fraction of 8.9% corresponding to hemoglobin M Iwate. During the first year of observation, the growth and development of the child corresponds to the age norm. Stable acrocyanosis. Methemoglobin in the blood remains at the level of 8.7–8.9% without specific therapy for the last 6 months.

Conclusion. The diagnosis of congenital methemoglobinemia due to the presence of defective hemoglobin M (M-hemoglobinopathy) was established basing on the high persistent level of methemoglobin (9–12%) and hemoglobin electrophoresis identified an abnormal hemoglobin M (HbM Iwate) variant.

Key words: newborn, congenital methemoglobinemia, cytochrome b5 reductase, hemoglobin M, cyanosis.

For citation: Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu., Ryabtsev A.A., Koltsova S.Yu. Congenital Methemoglobinemia and Abnormal Hemoglobin M Variant in a Newborn with Cyanosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(2): 81–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-81-85

Метгемоглобинемия — редкая причина цианоза у новорожденных. Приобретенная форма встречается чаще и возникает вторично при воздействии окислителей [1]. Врожденные формы метгемоглобинемии встречаются крайне редко и возни-

кают из-за аутосомно-рецессивных дефектов в гене *CYB5R3*, кодирующем NADH-цитохром-b5-редуктазу, или из-за аутосомно-доминантных мутаций в генах, кодирующих α -, β - и γ -глобиновые белки, известные под общим названием «гемоглобины М (HbM)» [2].

При этом снижается способность циркулирующего гемоглобина переносить кислород из-за превращения восстановленного железа $[\text{Fe}^{2+}]$ в окисленное железо $[\text{Fe}^{3+}]$, которое не способно связываться с кислородом [3–6]. Конечным результатом этих изменений является уменьшение доставки кислорода, что приводит к тканевой гипоксии [1].

Тяжесть клинических проявлений заболевания зависит от уровня метгемоглобина в крови. Критический уровень метгемоглобина, после которого развиваются дыхательные, неврологические, метаболические нарушения, составляет 20% [7]. Однако для младенцев врожденная метгемоглобинемия потенциально опасна для жизни даже при более низком уровне метгемоглобина.

Цель исследования: представить случай врожденной метгемоглобинемии, связанный с болезнью гемоглобина М, не распознанный в неонатальном периоде, обобщить подходы к диагностике, терапии и прогноз при данной патологии.

Клиническое наблюдение. Ребенок, рожден в срок на 40-й неделе от матери 32 лет, от первой беременности. Масса тела при рождении 3820 г, длина 53 см, окружность головы 32 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Семейный анамнез не отягощен.

Через 7 ч после родов наблюдался цианоз со снижением насыщения (сатурации) крови кислородом (pSO_2) до 70%. Дыхательных нарушений не было. Частота сердечных сокращений составляла 140–150 в 1 мин. При эхокардиографии и на обзорной рентгенограмме грудной клетки врожденных аномалий сердца и сосудов, патологических изменений в легких не выявлено. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения искусственной вентиляции легких. На фоне подачи смеси с содержанием кислорода 100% уменьшения цианоза не наблюдалось, pSO_2 сохранялась на уровне 70–75%. При этом в крови отмечались гипероксия 65 мм рт.ст. и гипокапния 24 мм рт.ст. Уровень мет-

гемоглобина составил 9,2%, гемоглобина — 151 г/л в 1-е сутки жизни. В биохимических анализах крови без патологии.

На фоне начатой терапии аскорбиновой кислотой в дозе 250 мг/кг/сут существенной клинической и лабораторной динамики не отмечалось. В конце 1-х суток жизни пациент переведен с искусственной вентиляции легких на респираторную поддержку через высокопоточную назальную канюлю AIRVO 6–7 л/мин (до 12 л/мин). В связи с сохраняющимся цианозом и низкой pSO_2 (70–90%) доза аскорбиновой кислоты увеличена до 500 мг/кг/сут. Несмотря на это, у ребенка сохранялся диффузный цианоз и отмечались эпизоды десатурации до 80%. Гемодинамика стабильная, аускультативно дыхание проводилось во все отделы легких. Кожные покровы цианотичной окраски, равномерно теплые. Мышечный тонус флексорный, физиологический. Гепатоспленомегалии, признаков инфекционного синдрома, неврологических нарушений не выявлено. Уровень метгемоглобина сохранялся в пределах 9,0–9,8%. На 5-е сутки жизни в анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 115 г/л при уровне метгемоглобина 17%. После трансфузии одногруппной эритроцитарной взвеси из расчета 15 мл/кг уровень метгемоглобина снизился до 11,4%, pSO_2 составила 84–86% (см. таблицу). Отмечалось исчезновение диффузного цианоза при сохранении акроцианоза. При проведении электрофореза не обнаружено патологических форм гемоглобина, уровни HbF 55,7%, HbA 43,7%, HbA2 0,6%. При снижении уровня гемоглобина до 104 г/л на 9-е сутки проведена повторная трансфузия эритроцитарной взвеси, что привело к падению уровня метгемоглобина до 5,7% и восстановлению pSO_2 на стабильном уровне >90% при минимальной поддержке кислородом. Анемия носила гемолитический, регенераторный характер, о чем свидетельствовали уровни ретикулоцитов 11–21%. Биохимические показатели все время наблюдения оставались в пределах нормы. Анализы крови, выполненные в целях выявления вирусов герпеса, краснухи, цитомегаловируса, токсоплазмы, микоплазмы, хламидии, отрицательные.

На 14-е сутки пациент переведен на пероральный прием аскорбиновой кислоты 400 мг/кг/сут. Уровень метгемоглобина стабилизировался в пределах 11,6–13,7%. При этом пациент был гемодинамически стабилен, питался и дышал самостоятельно, не зависел от кислорода; неврологических нарушений при осмотре и при ультразвуковом исследовании головного мозга не выявлено. Выписан домой на 31-е сутки в удовлетворительном состоянии, с акроцианозом на фоне уровня метгемоглобина 13,3% и гемоглобина 111 г/л.

У пациента на протяжении всего периода наблюдения (11 мес) не выявлено патологических отклонений в росте и развитии. Уровень гемоглобина стабилизировался в пределах 126–132 г/л,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета, начальник Педиатрического медицинского центра Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9777–1220
170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., ген. дир. клиники «Второе мнение», научный сотрудник Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко;

ORCID: 0000–0002–8398–7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

105064 Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Рябцев Андрей Андреевич — зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного клинического перинатального центра им. Е.М. Бакуниной, ORCID: 0000–0001–6764–3607

Кольцова Светлана Юрьевна — зам. гл. врача по педиатрической помощи Областного клинического перинатального центра им. Е.М. Бакуниной, ORCID: 0000–0002–0963–6297

170036 Тверь, Петербургское ш., д. 115, к. 3

Таблица. Динамика показателей анализов крови и результаты терапии
Table. The dynamics of blood tests and the results of therapy

Показатели/сутки жизни	1-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	9-е сутки	15-е сутки	24-е сутки	60-е сутки	3,5 мес	5 мес	7–9 мес
SpO ₂ , %	70	70	84–86	82–88	89–90	88–92	90–92	90–94	90–94	90–94
Метгемоглобин, %	9,2	17	11,4	10	5,7	10,9	13,2	10,4	8,9	8,7–8,9
Гемоглобин, г/л	151	115	130	104	120	130	109	119	126	130–132
Ретикулоциты, %	—	—	—	11	—	21	10	—	—	—
Цианоз	Общий	Общий	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро	Акро
Аскорбиновая кислота, мг/кг/сут	250	500	500	400	400	400	400	400	Отмена	—
Трансфузии		B(III) Rh(+)		B(III) Rh(+)						

уровень метгемоглобина — 8,7–8,9%. Секвенирование по Сенгеру не выявило патологических или вероятно патологических мутаций в гене *CYB5R3* как одной из двух известных причин врожденной метгемоглобинемии. При повторном электрофорезе гемоглобина в возрасте 5 мес HbA 79,2%, HbA2 2%, HbF 9,7%. В зоне Z10 выявлено 8,9% патологической фракции, вероятнее всего, соответствующей HbM Iwate. Терапия аскорбиновой кислотой отменена. На настоящее время сохраняются акроцианоз и сероватый оттенок кожных покровов и слизистых оболочек. Специфическую терапию не получает.

Обсуждение

Врожденная метгемоглобинемия — очень редкая причина цианоза у младенцев. При развитии цианоза необходимо в первую очередь исключить врожденные пороки сердца, легочную патологию и инфекции.

Врожденная форма метгемоглобинемии, связанная с аномальными формами гемоглобина, наследуется по аутосомно-доминантному типу и носит собирательное название «болезнь гемоглобина М». Гемоглобин М представляет собой измененную форму Hb из-за миссенс-мутации в генах, кодирующих альфа- (HbA1, HbA2), бета- (HbB) или гамма- (HbG1, HbG2) цепи глобина, способную соединяться лишь с окисленной, трехвалентной формой железа. Известно по крайней мере 13 вариантов гемоглобина М, включая HbM Boston, HbM Iwate, HbM Saskatoon, HbM Hyde Park, HbFM Osaka, HbFM Fort Ripley, HbM Milwaukee-1 [3, 8].

Болезнь гемоглобина М представляет опасность для новорожденных в связи с гипоксией, развивающейся на фоне адаптационного состояния перехода ко внеутробной жизни, даже при уровне метгемоглобина 9–10%. У детей старшего возраста и взрослых пациентов с вариантами гемоглобина М обычно уровни метгемоглобина составляют менее 20%, мало симптомов или симптомы отсутствуют за исключением сохраняющегося пожизненно цианотичного оттенка кожных покровов и слизистых оболочек [2, 9].

Симптомы врожденной метгемоглобинемии обусловлены гипоксемией, вызванной неэффективным газообменом [10, 11]. Уровень метгемоглобина от 3 до 15% вызывает незначительный акро-, реже легкий диффузный цианоз, а уровень более 15% ведет к стойкому диффузному цианозу. Уровни 25–50% сопровождаются головной болью, одышкой, головокружением, обмороками, слабостью, спутанностью сознания, симптоматикой нарушения функции сердечно-сосудистой системы; уровни 50–70% вызывают делирий, судороги, кому, выраженный ацидоз, а уровни выше 70% обычно приводят к смерти [1, 2].

На врожденную метгемоглобинемию указывает невозможность компенсировать цианоз и повысить pSO₂ ингаляцией 100% кислорода. Измерение насыщения кислородом с помощью пульсоксиметра в случае метгемоглобинемии неприменимо, так как пульсоксиметр пропускает свет с двумя длинами волн (600 и 940 нм), тогда как метгемоглобин поглощает свет с длиной волны 660 и 940 нм. «Золотым стандартом» диагностики признано использование СО-оксиметрии [11, 12]. Метгемоглобин, который в норме составляет 1% от общего гемоглобина, не может переносить кислород, при этом кривая диссоциации кислорода смещается влево. Анализ кривой диссоциации кислорода P50 обеспечивается большинством современных анализаторов газов крови и может помочь в диагностике заболевания, однако не подходит для новорожденных из-за отсутствия референтного диапазона [13].

В представленном клиническом наблюдении в первые часы жизни отмечено снижение pSO₂ до 70% на фоне искусственной вентиляции легких и инсуффляции 100% кислорода. При этом в крови отмечались гипероксия и гипокания, что свидетельствовало о неэффективном включении кислорода в молекулу гемоглобина. Отмечался рост содержания метгемоглобина с 9,2% на 4-е сутки жизни до 17% в последующие дни. На 7-е сутки развилась анемия гемолитического характера, что также характерно для врожденной метгемоглобинемии.

Диагностика врожденной метгемоглобинемии включает поиск двух известных этиологических причин и базируется на тесте активности фермента СУВ-5-редуктазы с молекулярно-генетическим исследованием гена *CYB5R3* и электрофорезе гемоглобина, с последующим секвенированием генов, кодирующих цепи глобина у ребенка и родителей. К сожалению, определение активности СУВ-5-редуктазы не дает однозначных результатов у детей первого года жизни. У новорожденных уровень активности фермента составляет только 50–60% от нормы взрослых и только к 12 мес достигает референтного диапазона [1, 3].

Наличие патологической формы гемоглобина М при проведении электрофореза может быть замаскировано высоким уровнем гемоглобина F, наблюдаемым в первый месяц жизни ребенка [11, 14]. Данный феномен наблюдался у нашего пациента, у которого при проведении электрофореза на 7-е сутки жизни не были выявлены патологические формы гемоглобина М на фоне гемоглобина F 56%. Уровень гемоглобина М8,9%, соответствующего HbM Iwate, был выявлен спустя 5 мес при повторном исследовании, когда уровень гемоглобина F снизился до 9,7%.

Решение о проведении лечения врожденной метгемоглобинемии основывается на тяжести симптомов, а не только на уровне метгемоглобинемии. Патогенетическая терапия при врожденной метгемоглобинемии, вызванной дефектом NADH-цитохром b5 редуктазы, заключается во внутривенном введении метиленового синего (0,5–2 мг/кг в течение 5 мин) [5]. Перед началом терапии следует провести тестирование активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [15]. Альтернативой метиленовому синему может быть аскорбиновая кислота, которая используется в случаях, когда метиленовый синий недоступен, а также в случаях комбинации метгемоглобинемии и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Аскорбиновая кислота напрямую снижает уровень метгемоглобина, однако требуются многократные введения препарата, чтобы добиться стойкого эффекта [1].

При решении вопроса о проведении терапии следует учитывать, что терапия метиленовым синим и аскорбиновой кислотой неэффективна в случае, если врожденная метгемоглобинемия связана

с дефектным гемоглобином М [1, 16]. В этом случае гипербарическая оксигенация или обменные трансфузии эритроцитарной массы — единственно приемлемые варианты лечения [1]. Назначение нашему пациенту высоких доз аскорбиновой кислоты не привело к ожидаемому эффекту, что косвенно указывало на генез метгемоглобинемии. Отмечался рост уровня метгемоглобина до 17% с pO_2 70% на 5-е сутки жизни. И только повторные трансфузии крови позволили снизить уровень метгемоглобина до 10%, а затем и до 5,7% с восстановлением pO_2 >90%.

Пациенты с врожденной метгемоглобинемией хорошо адаптированы к высоким уровням метгемоглобина от 10 до 30%, и, как правило, заболевание проявляется только цианозом и темно-коричневой кровью в качестве основных признаков. При таких уровнях метгемоглобина у пациентов часто отсутствуют симптомы или могут наблюдаться головные боли, тахикардия и легкая одышка [1]. При этом у больных формируется адаптивная полицитемия.

Заключение

На основании проведенного обследования и характерной клинической картины соматически здоровому ребенку с высоким уровнем метгемоглобина в крови (9–12%) установлен диагноз: врожденная метгемоглобинемия, обусловленная наличием дефектного гемоглобина М (М-гемоглобинопатия). Основным диагностическим критерием М-гемоглобинопатии послужило обнаружение дефектного гемоглобина М (HbM Iwate) при электрофорезе гемоглобина. Врожденную метгемоглобинемию следует учитывать при дифференциальной диагностике цианоза в периоде новорожденности в отсутствие сердечно-легочной патологии. В случае высокого уровня метгемоглобина в сочетании с развитием гемолитической анемии необходимо осуществлять поиск нестабильных вариантов гемоглобина. В неонатальной популяции лечение следует начинать рано в связи с ограниченными компенсаторными возможностями в первый месяц жизни. При этом нужно учитывать неэффективность применения метиленового синего и аскорбиновой кислоты при болезни гемоглобина М и прибегать к гипербарической оксигенации и обменным трансфузиям эритроцитарной массы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I., Russo R., Barcellini W., Fermo E., et al.; SWG of red cell and iron of EHA and EuroBloodNet. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am J Hematol* 2021; 96(12): 1666–1678. DOI: 10.1002/ajh.26340
2. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982; 11(4): 214–221. DOI: 10.1016/s0196-0644(82)80502-7
3. Ludlow J.T., Wilkinson R.G., Nappe T.M. Methemoglobin. 2021 Sep 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726002/> / Ссылка активна на 20.02.2023.
4. Биктимирова А.А., Камалова А.А., Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Гаянова Ч.И., Сайфуллина Р.М. и др. Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом. *Педиатр*

- 2019; 10(4): 111–116 [Biktimirova A.A., Kamalova A.A., Sabirova D.R., Shakirova A.R., Gayanova C.I., Saifullina R.M. et al. Case of methemoglobinemia in an infant with cyanosis. *Pediatr* 2019; 10(4): 111–116. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED104111–116
5. Da-Silva S.S., Sajan I.S., Underwood J.P. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn — a case report. *Pediatrics* 2003; 112(2): e158–161. DOI: 10.1542/PEDS.112.2.E158
6. Клейменова И.С., Швырев А.П., Середняк В.Г., Сотникова Н.А., Краснокутская А.И., Казанец Е.Г. и др. Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011; 56(6): 80–87. [Kleimenova I.S., Shvirev A.P., Seredniak V.G., Sotnikova N.A., Krasnokutskaja A.I., Kazanets E.G. et al. Type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2011; 56(6): 80–87. (in Russ.)]
7. Lyle A.N.J., Spurr R., Kirkey D., Albert C., Billimoria Z., Perez J., Puia-Dumetrescu M. Case report of congenital methemoglobinemia: an uncommon cause of neonatal cyanosis. *Matern health, neonatol and perinatal* 2022; 8(1): 7. DOI: 10.1186/S40748–022–00142–0
8. McGrath J.S., Datir S., O'Brien F. Why so blue? A case of neonatal cyanosis due to congenital methaemoglobinaemia (HbM Iwate). *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016216805. DOI: 10.1136/BCR-2016–216805
9. Mutlu B., Yılmaz Keskin E., Oliveira A.C., Relvas L., Bento C. A Rare Cause of Cyanosis Since Birth: Hb M-Iwate. *Turk J Haematol* 2019; 36(4): 299–301. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0123
10. Lin C.Y., Yang J.M., Chen C.T., Hsu Y.W., Huang C.J., Chen C.C., Tsai H.J. Anesthetic management of a patient with congenital methemoglobinemia. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2009; 47(3): 143–146. DOI: 10.1016/S1875–4597(09)60042–4
11. Ashurst J., Wasson M. Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J* 2011; 83(7): 203–208
12. Ward J., Motwani J., Baker N., Nash M., Ewer A.K., Toldi G. Congenital Methemoglobinemia Identified by Pulse Oximetry Screening. *Pediatrics* 2019; 143(3): e20182814. DOI: 10.1542/peds.2018–2814
13. Srinivasan A.J., Morkane C., Martin D.S., Welsby I.J. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol* 2017; 10(5): 449–458. DOI: 10.1080/17474086.2017.1313699
14. Percy M.J., Lappin T.R. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b(5) reductase deficiency. *Br J Haematol* 2008; 141(3): 298–308. DOI: 10.1111/j.1365–2141.2008.07017.x
15. Allegaert K., Miserez M., Lerut T., Naulaers G., Vanhole C., Devlieger H. Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg* 2004; 39(1): E35–37. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.09.045
16. Fanaroff M.C.W. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2019; 1850

Поступила: 24.11.23

Received on: 2023.11.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.