

Метгемоглобинемии у детей

(обзор литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с гемоглобином M Saskatoon)

А.Ю.Устюгов^{1,2}, Е.Г.Казанец¹, Г.С.Захарова¹, С.А.Плясунова¹, И.О.Саделов¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В статье представлен разбор редкого клинического случая – врожденной структурной метгемоглобинемии вследствие гемоглобина M Saskatoon, подробно описаны основные клинические и лабораторные маркеры метгемоглобинемии. Статья иллюстрирована фотографиями, электрофореграммой гемолизата и хроматограммой цепей гемоглобина. **Ключевые слова:** дети, метгемоглобинемия, цианоз, гемоглобиноз M, гемоглобин M Saskatoon, диагностика

Methemoglobinemias in children

(Review of literature and a clinical case report of a child with hemoglobin M Saskatoon)

A.Yu.Usryugov^{1,2}, E.G.Kazanets², G.S.Zakharova², S.A.Plyasunova², I.O.Sadelov²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

²Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russian Federation

A rare clinical case is discussed: congenital structural methemoglobinemia caused by hemoglobin M Saskatoon. The main clinical and laboratory markers of methemoglobinemia are described in detail. Photographs, hemolysate electrophoregram, and hemoglobin chain chromatogram are presented. **Key words:** children, methemoglobinemia, cyanosis, hemoglobinosis M, hemoglobin M Saskatoon, diagnosis

Метгемоглобинемия – редкое гематологическое заболевание, характеризующееся повышением количества метгемоглобина (MetHb) в крови. MetHb – форма гемоглобина (Hb), которая образуется при окислении железа гема до трехвалентного в деоксигенированном состоянии, что приводит к невозможности транспорта кислорода молекулой Hb. Клинически метгемоглобинемия проявляется умеренной или тяжелой гипоксией, цианозом [1].

В организме, как правило, осуществляется непрерывное преобразование Hb в MetHb, и наоборот. В норме в эритроцитах MetHb составляет от 0 до 2% от общего количества Hb. Преобразование MetHb в Hb происходит двумя путями: за счет никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназы-цитохром-b5-редуктазы (NADH-CYB5R, на данный механизм приходится до 99% всего MetHb) и с использованием никотинамидадениндинуклеотидфосфатгидрогеназы-цитохром-b5-редуктазы (NADPH-CYB5R), которая образуется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой в гексозомонофосфатном пути [2]. Последний механизм физиологически неактивный и нуждается во внешнем воздействии с целью активации (например, при действии метиленового синего) [2].

В качестве причин развития метгемоглобинемии выделяют: 1) врожденный дефицит NADH-CYB5R; 2) генетически обусловленные изменения структуры Hb; 3) реакции на окислительные агенты (наркотики, лекарственные препараты, бытовая химия и т.д.), преобразующие Hb в MetHb.

В зависимости от причины, вызвавшей метгемоглобинемию, выделяют врожденные и приобретенные метгемоглобинемии. Врожденные метгемоглобинемии в свою очередь подразделяют на энзимопенические и структурные (гемоглобиноз M), встречаются редко и не всегда совместимы с жизнью [1].

Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия – редкое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу наследования. Врожденные метгемоглобинемии в свою очередь подразделяют на энзимопенические и структурные (гемоглобиноз M), встречаются редко и не всегда совместимы с жизнью [1].

Для корреспонденции:

Казанец Елена Григорьевна, кандидат биологических наук, врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 4723

E-mail: elena.kazanets@fcho-moscow.ru

Статья поступила 25.05.2015 г., принята к печати 21.12.2015 г.

сивному типу, вызванное дефицитом NADH-CYB5R [3]. Встречаются два клинических варианта: 1-й вариант проявляется только цианозом, при 2-м варианте цианоз сочетается с тяжелой умственной отсталостью, неврологическими нарушениями [4]. При 2-м варианте дети, как правило, умирают в раннем возрасте [5].

Фермент NADH-CYB5R, как связанный с мембраной, так и растворимый, кодируется геном *CYB5R3*, расположенным на 22-й хромосоме в локусе 22q13-qter. На сегодняшний день в мире описано около 58 мутаций гена *CYB5R3*, приводящих к дефициту NADH-CYB5R (информация об известных мутациях гена *CYB5R3* представлена на сайте <http://www.omim.org/entry/613213>). Фермент NADH-CYB5R состоит из двух функциональных доменов, соединенных гибкой петлей: N-терминал или FAD-связывающий домен (Thr31 в Ser146) и C-концевой или NADH-связывающий домен (Ser174 в Phe301). Эти 2 области важны для поддержания архитектуры белка и сохранения его активности [6].

При гемоглобинеозе М (второй форме врожденной метгемоглобинемии) повышенное количество MetHb обусловлено структурными аномалиями самого Hb. Замена аминокислот в строго определенных местах приводит к существенному нарушению перехода электронов в молекуле Hb, например, замена гистидина в непосредственной близости от геминной группы в позиции $\alpha 87$ [F8] (HbM Iwate), $\beta 92$ [F8] (HbM Hyde Park), $\alpha 58$ [E7] (HbM Boston) или $\beta 63$ [E7] (HbM Saskatoon); валина на глутаминовую кислоту в позиции $\beta 67$ [E11] (HbM Milwaukee-1) [7–9]. Дети с α -глобиновыми вариантами MetHb уже при рождении имеют выраженный цианоз в отличие от детей с β -глобиновыми вариантами MetHb, в последнем случае количество MetHb при рождении достаточно низкое и повышается к концу первого года жизни, что объясняет развитие цианоза во втором полугодии жизни [8, 9].

Приобретенная метгемоглобинемия может развиваться при употреблении лекарственных препаратов, таких как ацетаминофен (парацетамол), примахин, кокаин, обезболивающих средств местного действия (например, лидокаин) [10, 11], воды и/или овощей, загрязненных нитратами, при вдыхании промышленных газов [12–14]. R.Greer и соавт. [14] показали, что оксид азота может ускорять темпы формирования MetHb в 1000 раз, подавляя защитные ферментные системы и приводя к развитию метгемоглобинемии у младенцев.

Тяжесть клинических проявлений приобретенных метгемоглобинемий прямо пропорциональна количеству MetHb в крови [7]. У здоровых людей, как правило, при количестве MetHb менее 15% симптомы отсутствуют. Если количество MetHb составляет 15–20%, появляются признаки гипоксии тканей (цианоз), 20–30% – головные боли, усталость, головокружение и обмороки, 30–50% – тахикардия и тахипноэ, более 50% – аритмия, судороги, кома, ацидоз и смерть (табл. 1). У пациентов с анемией любого генеза, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легких и сепсисом, т.е. имеющих ослабление кислородотранспортной функции, уже при количестве MetHb около 5% могут быть клинические проявления метгемоглобинемии среднетяжелой и тяжелой степени.

Количество MetHb определяют традиционным спектральным методом: в случае α -глобиновых вариантов врожден-

Таблица 1. Клинические проявления в зависимости от количества MetHb (цит. по [7])

Количество MetHb, %	Клинические проявления
Менее 10	Симптомы часто отсутствуют
10–20	Цианоз
20–30	Тревожность, головокружение, головная боль, тахикардия
30–50	Утомляемость, спутанность сознания, тахипноэ
50–70	Кома, ацидоз, аритмия, припадки
Более 70	Смерть

ной метгемоглобинемии количество MetHb в пределах нормы, в случае β -глобиновых вариантов – количество MetHb иногда составляет 10% и не соответствует степени цианоза, поэтому необходимо проводить спектральный анализ Hb при длине волны 631, 502 и 600 нм с расчетом коэффициентов Бётке, т.е. отношений оптических плотностей при длинах волн 630/600 и 500/600 нм (в норме соотношение $D_{\lambda 630}/D_{\lambda 600}$ составляет более 1,25, а соотношение $D_{\lambda 500}/D_{\lambda 600}$ – более 2,8) [15].

Метгемоглобинемия является диагнозом исключения и может быть заподозрена на основании жалоб, анамнеза жизни и болезни, результатов обследования (определение количества MetHb, исключение других причин цианоза) и определения газового состава крови. Лечение возможно только при приобретенных формах заболевания и некоторых типах врожденной энзимопенической метгемоглобинемии. В лечении используют аскорбиновую кислоту в дозе 1–2 г, в тяжелых случаях – внутривенное введение метиленового синего в дозе 1–2 мг/кг за 3–5 мин.

Приводим описание клинического наблюдения врожденной структурной метгемоглобинемии – гемоглобинеоза М вследствие аномального HbM Saskatoon ($\beta 63$ (C→T)).

Клиническое наблюдение

Родители мальчика Э.И. 7 лет (родился 19.11.2006) обратились в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) с целью уточнения причины повышенного содержания MetHb. Метгемоглобинемия у мальчика выявили в апреле 2010 г., хотя выраженный цианоз кожи и слизистых оболочек наблюдался с 7-месячного возраста. Из семейного анамнеза известно, что родители ребенка здоровы, в кровном родстве не состоят, старшая сестра здорова, этническое происхождение – русские.

В возрасте 3,5 года в региональном кардиологическом центре ребенку были проведены зондирование правых отделов сердца, ангиопульмонография и эхокардиография для исключения врожденного порока сердца. В общем анализе крови в возрасте 3 мес Hb 106 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}/л$, гематокрит 32%, лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $221,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 8%, сегментоядерные нейтрофилы 28%, лимфоциты 62%, моноциты 2%; СОЭ 3 мм/ч. Кис-

Таблица 2. Результаты обследования пациента Э.И. 7 лет с врожденной метгемоглобинемией

Показатель	Значение показателя	
	пациент Э.И.	норма
MetHb, %	11,5	Менее 1
Активность NADH-CYB5R, %	2,19	2,2–4,5
Коэффициент Бётке $D_{\lambda 630}/D_{\lambda 600}$	0,8	Более 1,25
Коэффициент Бётке $D_{\lambda 500}/D_{\lambda 600}$	1,8	Более 2,8

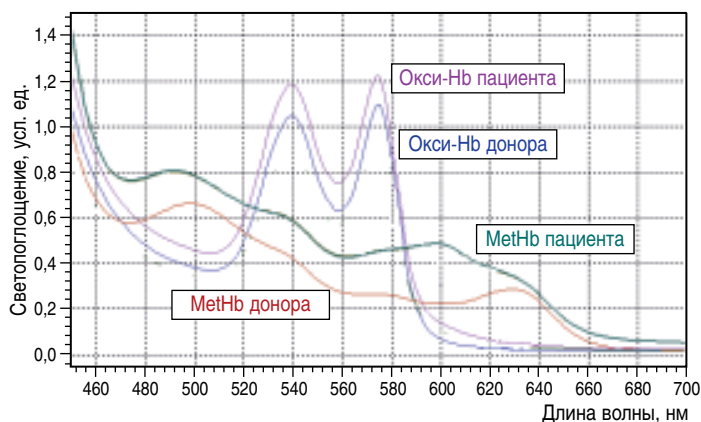


Рис. 1. Спектральный анализ Нб пациента Э.И. с врожденной метгемоглобинемией и здорового донора.

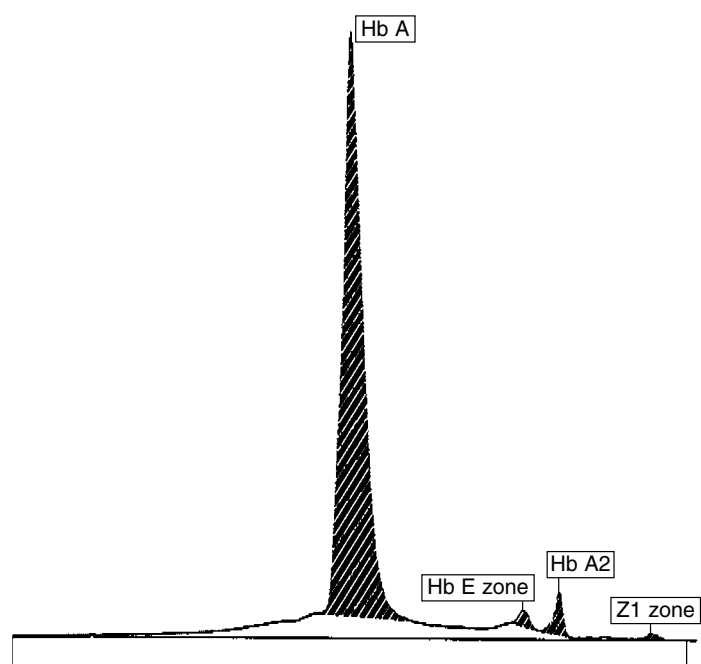


Рис. 2. Разделение Нб пациента Э.И. с врожденной метгемоглобинемией методом электрофореза. Выявлены минорные аномальные фракции в зонах электрофоретической подвижности НбЕ и Z1; HbA 94,9%, HbA2 3,1%, в зоне НбЕ 1,4%, в зоне Z1 0,6%.

лотно-щелочное состояние крови: MetHb 10–15%, SO_2 56–74%, Hb 14–38%, pH 7,362, pCO_2 45,7 мм рт. ст. Мутации гена *DIA1* не обнаружено.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное. Физическое развитие соответствует возрасту. Телосложение нормостеническое. Ребенок активен, контактен, ориентирован в пространстве и во времени. Отмечен диффузный цианоз кожных покровов. Видимые слизистые цианотичные. Склеры нормальной окраски. Носовое дыхание свободное, частота дыхания 24 в 1 мин. Грудная клетка не изменена. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 110 ударов в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Живот правильной формы, не напряжен, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Моча визуально не изменена.

В общем анализе крови Hb 121 г/л, эритроциты $4,03 \times 10^{12}/л$, гематокрит 37,1%, лейкоциты $6,68 \times 10^9/л$, тромбоциты $297,0 \times 10^9/л$, средний объем эритроцита (MCV) 92,1 фл, среднее содержание Hb в эритроците (MCH) 30 пг, средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC) 326 г/л, ширина распределения эритроцитов по объему: RDW-CV 13,5%, RDW-SD 44 фл. В биохимическом анализе крови активность

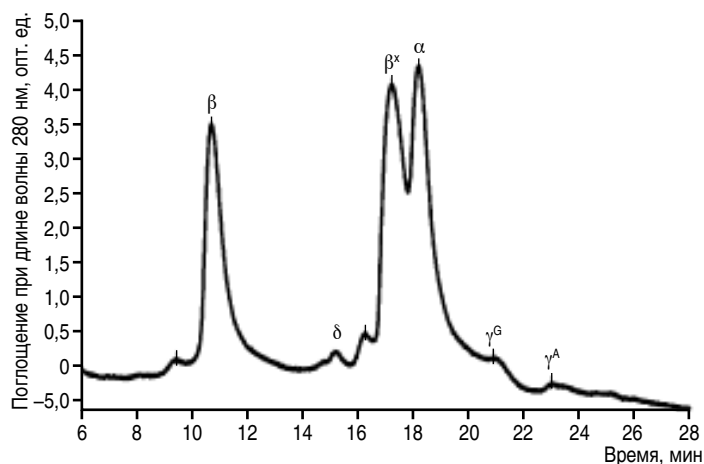


Рис. 3. Хроматографический анализ цепей Нб пациента Э.И. с врожденной метгемоглобинемией. Выявлен аномальный пик-β^x.

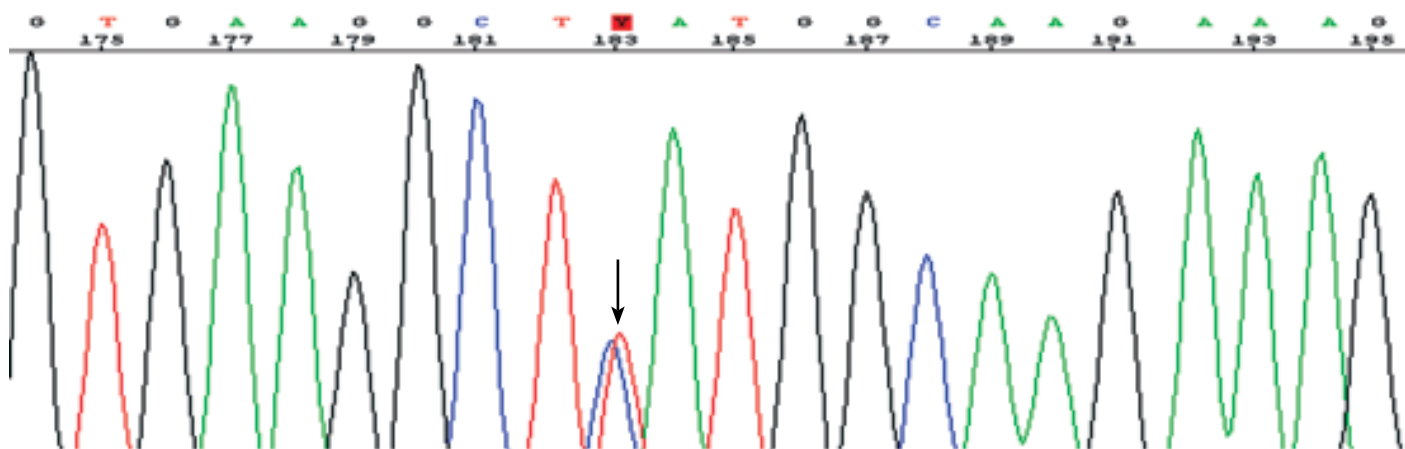


Рис. 4. Анализ последовательности фрагмента β-глобинового гена пациента Э.И. (стрелкой указана мутация CD63 CAT-→TAT в гетерозиготном состоянии).

лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 600 ЕД/л, концентрация общего билирубина 21 мкмоль/л, прямого билирубина 13,3 мкмоль/л.

На момент осмотра ребенок получал аскорбиновую кислоту – 200 мг в сутки, коэнзим Q10 – 60 мг в сутки.

Наиболее частой причиной метгемоглобинемии в детском возрасте является дефицит фермента NADH-CYB5R, поэтому мы определили активность этого фермента. Активность NADH-CYB5R в сыворотке крови пациента составила 2,19%, что соответствовало нижней границе нормальных значений. Коэффициенты Бётке были снижены (табл. 2), что свидетельствовало о возможном присутствии в крови пациента аномального Hb группы М. При спектральном исследовании гемолизата (рис. 1) были выявлены изменения, подтверждавшие предположение о наличии у пациента аномального Hb группы М. Возможно, это HbM Saskatoon, HbM Hyde Park или HbM Milwaukee-1, так как для этих аномальных Hb характерно появление цианоза после 6 мес жизни [8, 16, 17].

При исследовании Hb методом электрофореза у пациента были выявлены минорные аномальные фракции Hb (рис. 2). При исследовании Hb в тесте с n-бутанолом была выявлена нестабильность Hb пациента. При хроматографическом анализе цепей глобина идентифицирована аномальная глобиновая цепь (рис. 3), присутствующая в достаточном количестве. По скорости выхода с хроматографической колонки наиболее вероятно, что это аномальная β-глобиновая цепь HbM Saskatoon.

Для дальнейшей верификации аномального Hb был проведен анализ последовательности β-глобинового гена методом прямого секвенирования. Результат подтвердил наличие у ребенка HbM Saskatoon в гетерозиготном состоянии (рис. 4). Клинические и лабораторные проявления гемоглобиноза М вследствие аномального HbM Saskatoon включают не только интенсивный цианоз кожи и слизистых оболочек, повышенное количество MetHb, но и лабораторные признаки гемолиза (повышение активности ЛДГ, повышение концентрации билирубина за счет непрямого фракции) вследствие умеренной нестабильности аномальной молекулы Hb, что подтверждается исследованием стабильности Hb.

Приведенный случай демонстрирует сложности диагностики метгемоглобинемии у детей. Длительно существующий у ребенка цианоз кожных покровов привел к многократному обследованию с целью выявления заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Выявленный аномальный умеренно нестабильный Hb – HbM Saskatoon – чувствителен к окислительному стрессу, что требует внимания и осторожности при выборе лекарственных препаратов для лечения интеркуррентных заболеваний.

Литература

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646-56.
2. Kinoshita A, Nakayama Y, Kitayama T, Tomita M. Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes. Differential contributions of two pathways to tolerance to oxidative stress. *FEBS J.* 2007;274(6):1449-58.
3. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methaemoglobinemia: cytochrome b(5)reductase deficiency. *Br J Haematol.* 2008;141(3):298-308.
4. Kugler W, Pekrun A, Laspe P, Erdlenbruch B, Lakomek M. Molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia, types I and II: exon skipping and three

novel missense mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase (diaphorase 1) gene. *Hum Mutat.* 2001;17(4):348.

5. Ewencyk C, Leroux A, Roubergue A, Laugel V, Afenjar A, Saudubray JM, et al. Recessive hereditary methaemoglobinemia, type II: delineation of the clinical spectrum. *Brain.* 2008;131(3):760-1.
6. Bando S, Takano T, Yubisui T, Shirabe K, Takeshita M, Nakagawa A. Structure of human erythrocyte NADH-cytochrome b5 reductase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2004;60(11):1929-34.
7. Higgins C. Causes and clinical significance of increased methaemoglobin. *Am J Physiol.* 1942;137:56-8.
8. Huismann THJ, Carver MFH, Efremov GDA. *Syllabus of hemoglobin variants.* 2nd ed. USA Augusta, GA: The Sickle Cell Anemia Foundation, 1998.
9. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(3):a011858.
10. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:16.
11. Udeh C, Bittikofer J, Sum-Ping ST. Severe methemoglobinemia on exposure to benzocaine. *J Clin Anesth.* 2001;13(2):128-30.
12. Fan AM, Willhite CC, Book SA. Evaluation of the nitrate drinking water standard with reference to infant methemoglobinemia and potential reproductive toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1987;7(2):135-48.
13. Sanchez-Echaniz J, Benito-Fernández J, Mintegui-Raso S. Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infants. *Pediatrics.* 2001;107(5):1024-8.
14. Greer RF, Shannon M; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water. *Pediatrics.* 2005;116(3):784-6.
15. Казанец ЕГ. Метгемоглобинемии. *Детская больница.* 2009;1:38-42.
16. Nagai M, Yoneyama Y. Reduction of methemoglobins M Hyde Park, M Saskatoon and M Milwaukee by ferredoxin and ferredoxin-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reductase system. *J Biol Chem.* 1983;258(23):14379-84.
17. Arbane-Dahmane M, Rouabhi F, Hocine M, Benabadi M, Redad M, Blouquit Y, et al. Hemoglobin M Saskatoon (alpha 2 beta 263(E7) His->Tyr) in an Algerian family. *Hemoglobin.* 1985;9(5):509-11.

References

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646-56.
2. Kinoshita A, Nakayama Y, Kitayama T, Tomita M. Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes. Differential contributions of two pathways to tolerance to oxidative stress. *FEBS J.* 2007;274(6):1449-58.
3. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methaemoglobinemia: cytochrome b(5)reductase deficiency. *Br J Haematol.* 2008;141(3):298-308.
4. Kugler W, Pekrun A, Laspe P, Erdlenbruch B, Lakomek M. Molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia, types I and II: exon skipping and three novel missense mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase (diaphorase 1) gene. *Hum Mutat.* 2001;17(4):348.
5. Ewencyk C, Leroux A, Roubergue A, Laugel V, Afenjar A, Saudubray JM, et al. Recessive hereditary methaemoglobinemia, type II: delineation of the clinical spectrum. *Brain.* 2008;131(3):760-1.
6. Bando S, Takano T, Yubisui T, Shirabe K, Takeshita M, Nakagawa A. Structure of human erythrocyte NADH-cytochrome b5 reductase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2004;60(11):1929-34.
7. Higgins C. Causes and clinical significance of increased methaemoglobin. *Am J Physiol.* 1942;137:56-8.
8. Huismann THJ, Carver MFH, Efremov GDA. *Syllabus of hemoglobin variants.* 2nd ed. USA Augusta, GA: The Sickle Cell Anemia Foundation, 1998.

9. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(3):a011858.
10. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. J Med Case Rep. 2008;2:16.
11. Udeh C, Bittikofer J, Sum-Ping ST. Severe methemoglobinemia on exposure to benzocaine. J Clin Anesth. 2001;13(2):128-30.
12. Fan AM, Willhite CC, Book SA. Evaluation of the nitrate drinking water standard with reference to infant methemoglobinemia and potential reproductive toxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 1987;7(2):135-48.
13. Sanchez-Echaniz J, Benito-Fernández J, Mintegui-Raso S. Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infants. Pediatrics. 2001;107(5):1024-8.
14. Greer RF, Shannon M; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water. Pediatrics. 2005;116(3):784-6.
15. Kazanets EG. Metgemoglobinemii. Detskaya bol'nitsa. 2009;1:38-42. (In Russian).
16. Nagai M, Yoneyama Y. Reduction of methemoglobins M Hyde Park, M Saskatoon and M Milwaukee by ferredoxin and ferredoxin-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reductase system. J Biol Chem. 1983;258(23):14379-84.
17. Arbane-Dahmane M, Rouabhi F, Hocine M, Benabadji M, Redad M, Blouquit Y, et al. Hemoglobin M Saskatoon (alpha 2 beta 263(E7) His->Tyr) in an Algerian family. Hemoglobin. 1985;9(5):509-11.

Информация о соавторах:

Устюгов Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель группы экспериментальной и прикладной эмбриологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5615
E-mail: Andreyystugov@gmail.com

Захарова Галина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории биохимии и энзимологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5326
E-mail: galina.s.zakharova@gmail.com

Плясунова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4730
E-mail: svetlana.plyasunova@fccho-moscow.ru

Саделов Игорь Олегович, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5533
E-mail: igor.sadelov@fccho-moscow.ru