

Материал поступил в редакцию: 27-11-2013

Принят к печати: 06-12-2013

УДК 61:575

HISTORY OF THE STUDY AND SOLUTION TO THE PROBLEM OF B-THALASSEMIA IN AZERBAIJAN

Gunay Akbarova

Department of Genetics and Theory of Evolution, Baku State University, Azerbaijan

This article is devoted to the study of β -thalassemia, which is one of the most widespread hereditary diseases among the population of the Azerbaijan Republic. The pathology's genetic mechanism, clinical and laboratory manifestations are described. A complete analysis of references in this field since 60s was completed. The causes of this disease and methods of detecting the pathology in Azerbaijan are examined. Research of the β -thalassemia in Azerbaijan was carried out in 40 of the 66 administrative districts of the Republic. The article reviews the main types of β -thalassemia mutations found in Azerbaijan. The most characteristic mutations for the population are β^0 - Fs codon 8 (-AA), β^0 - IVS-II-1 (G>A), β^+ - IVS-I-110 (G>A) and β^+ - IVS-I-6 (T>C). The rarest mutations are codon 5 (-CT), -88 (C>A), β^+ -IVS-I-130 (G>C) and β^0 -codon 37 (TGG>TGA). The mutation frequencies are listed by administrative districts in Azerbaijan. The possibilities of β -thalassemia manifestation together with abnormal forms of hemoglobin in the Azerbaijan population are traced. The methods of treating, exploring and prevention of β -thalassemia by the general public, charitable organizations, foreign companies and the government of the Azerbaijan Republic are illustrated. Basic prevention methods and the importance of establishing a State register of β -thalassemia cases are reviewed.

Key words: β -thalassemia, types of mutations, prevention, Azerbaijan

J Clin Med Kaz 2013;4(30):21-28

Corresponding author:

Prof. Gunay Akbarova, PhD, Department of Genetics and Theory of Evolution Baku State University, Azerbaijan

Zahid Khalilov street, 23, AZ 1148

+99450-3597670, e-mail: gunay.akbarova@bsu.az

ӘЗЕРБАЙЖАНДА В-ТАЛАССЕМИЯ МӘСЕЛЕСІН ЗЕРТТЕУ ТАРИХЫ МЕН ШЕШУ ЖОЛДАРЫ

Акперова Гюнай

Генетика мен эволюция теориясы кафедрасы, Баку мемлекеттік университеті, Баку қаласы, Әзербайжан

Мақала Әзербайжан Республикасында кең тараған туа біткен β -талассемия ауруын зерттеу мәселесіне арналған. Патологияның туындаудың генетикалық механизмі, клиникалық және зертханалық көріністері сипатталды. XX ғасырдың 60 жылдарынан бері қарай осы сұрақты зерттеген барлық әдебиет көздерінің шолуы жасалды. Аталмыш аурудың Әзербайжанда туындау себептері мен патологияны анықтау әдістері жазылды. Елде β -талассемияның таралу мәселесін зерттеудің барлық кезеңінде республиканың 66 әкімшілік ауданының 40-ы тартылды. Мақалада β -талассемияның мутациясының негізгі типтері, оның ішінде біздің популяцияға тән түрлері Fs codon 8 (-AA), IVS-II-1 (G>A), IVS-I-110 (G>A) және IVS-I-6 (T>C) және сирек кездесетін типтері – codon 5 (-CT), -88 (C>A), β^+ -IVS-I-130 (G>C) және β^0 -codon 37 (TGG>TGA) сипатталды. Табылған мутациялардың Әзербайжан аудандарында таралу жиілігі көрсетілді. Елде бұл аурудың гемоглобиннің аномалды формаларымен қоса кездесуі мүмкіндігі берілді. Әзербайжан Республикасының үкіметі мен шетелдік компаниялар, қайырымдылық ұйымдары мен қоғам қолға алған аурудың таралуын тоқтату жолдары зерттелді. Алдын алудың ең өзекті жолдары мен β -талассемияның жалпыреспубликалық регистрін құрудың маңыздылығы көрсетілді.

Маңызды сөздер: β -талассемия, мутация типтері, алдын алу, Әзербайжан

Статья посвящена проблеме изучения β -талассемии, являющейся одной из самых распространенных наследственных заболеваний в Азербайджанской Республике. Описан генетический механизм возникновения, клинические и лабораторные проявления патологии. Проведен полный литературный анализ по истории изучения вопроса, начиная с 60-х гг. XX века. Описаны причины возникновения данного заболевания в Азербайджане и методы выявления патологии. За весь период исследования проблемы распространения β -талассемии в стране, исследованиям были подвергнуты около 40 районов из 66-ти административных районов республики. В статье показаны основные типы мутаций β -талассемии, найденные в Азербайджане, среди которых наиболее характерными для нашей популяции являются Fs codon 8 (-AA), IVS-II-1 (G>A), IVS-I-110 (G>A) и IVS-I-6 (T>C), а самыми редкими – codon 5 (-CT), -88 (C>A), β^+ -IVS-I-130 (G>C) и β^0 -codon 37 (TGG>TGA). Указана частота распространения найденных мутаций по районам Азербайджана. Показана возможность встречаемости β -талассемии в Азербайджане совместно с аномальными формами гемоглобина. Исследованы пути по предотвращению распространения талассемии, предпринимаемые общественностью, благотворительными организациями, зарубежными компаниями и правительством Азербайджанской Республики. Показаны основные меры профилактики и актуальность создания общереспубликанского регистра по β -талассемии.

Ключевые слова: β -талассемия, типы мутаций, профилактика, Азербайджан

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

β -талассемия представляет особый интерес для населения Азербайджана, где частота его самая высокая по сравнению с другими наследственными болезнями и в некоторых регионах достигает 15-20% гетерозиготного носительства. Ежегодно в республике рождается около 200 новорожденных с гомозиготной β -талассемией. Их число растет и за счет кровнородственных браков, исторически широко распространенных в республике. Талассемия в эндемических районах является причиной материнской смертности (3-5%). Смертельные гемолитические кризы нередко развиваются у женщин-гетерозигот или компаундов в период беременности и родов.

β -талассемии – это наследственные заболевания гемоглобина, которые передаются по аутосомно-рецессивному типу и связаны со снижением (β^+) или полным отсутствием (β^0) синтеза β -глобиновых цепей [1,2]. β -талассемии возникают в результате синтетического дефекта β -глобиновой цепи, как следствие мутации β -гена. Спектр мутаций, вызывающих дефицит бета-цепи очень широк: от делеции до трансверсий. Чаще встречаются точечные мутации, которые могут включать кодирующую последовательность, область промотора, иницирующий кодон или стоп-кодон и сплайсинг-последовательность [3].

Клинические признаки меняются в зависимости от генотипа: β^0/β^0 ассоциируются с острой формой - талассемией *major*, болезнь Кули; β^0/β^+ и β^+/ β^+ ассоциируются со смягченной клинической картиной – талассемия *intermedia*; бес- или малосимптомная картина наблюдается в случае β^0/β или β^+/β – талассемия *minor*.

При болезни Кули отмечается высокий уровень анемии, снижение лабораторных показателей эритроцитов - MCV (средний объем эритроцита), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) и повышение HbF (фетальный гемоглобин). Наблюдается повышение ферритина в сыворотке (serum ferritin), сывороточного железа (serum iron) и несвязанного (непрямого) билирубина [4-6]. Такие пациенты нуждаются в частых переливаниях крови.

Термин “*thalassemia intermedia*” означает все те клинические случаи, которые могут варьировать от обычной бессимптомальной гетерозиготности до тяжелой гомозиготности. Клинические признаки похожи на таковые при талассемии *major*, но менее жесткие, име-

ют отсроченное начало и более слабый курс лечения. Диагноз устанавливается сравнительно поздно, в возрасте 4-5 лет. Отличительной особенностью этих двух типов талассемии является наличие HbA с эффективным эритропозом и присутствием некоторых взрослых эритроцитов. На начальных этапах пациенты не зависят от переливания или переливания крови не частые.

“Талассемия *minor*» – наименее тяжелая форма заболевания. Пациенты не проявляют особой клинической картины или возможно умеренная бледность кожи, связанная с легкой анемией. Лабораторные показатели выявляют анемию со значением Hb до 1gr/dl ниже нормы. Количество эритроцитов в крови может быть нормальным или, чаще, высоким, значения MCV, MCH и MCHC более низкие, HbA2 [7,8] выше нормы.

Малярийная теория может объяснить различную частоту распространения β -талассемии в определенных регионах Азербайджана. Известно, что дефицит β -глобиновых цепей определяет дисбаланс в соотношении между HbA глобиновыми цепями с преципитацией глобиновых цепей: цепи не могут связываться между собой, в случае β -талассемии образуется избыток α -цепей, в результате чего изменяется эритропоз и продолжительность жизни эритроцитов. Попадая в кровь нормального человека, малярийный плазмодий находит достаточно субстрата для развития и поражения всего организма человека, вызывая глубокую гипертермию и гибель организма. При попадании в кровь больного талассемией с аномальным эритроцитом малярийный плазмодий, не найдя субстрата, погибает, тем самым сохраняя жизнь больного сохраняется. Таким образом, малярийная теория распространения талассемии объясняет высокую частоту заболевания именно в регионах с частой встречаемостью малярии в качестве адаптации. И хотя в настоящее время в Азербайджане уничтожены 98% очагов локализации малярии, в 2010 г. выявлено только 50 случаев заболеваемости малярией (*P.vivax*), историческое распространение плазмодия оставило свой след в генофонде азербайджанского населения [9].

Высокая частота талассемии в Азербайджане объясняется, как высокой частотой кровнородственных браков в стране, так и историческим распространением малярии в некоторых регионах [10,11].

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСА В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Хотя основоположником изучения талассемии в Азербайджане по праву считается проф. А.М.Ахундова, обнаружившая и изучившая различные аспекты этого заболевания среди детей, больных анемией, впервые информация о наличии талассемии в Азербайджане появилась в печати в 1958 г., автором которой являлись З.А.Арифова и М.С.Сафаралиева [12-14].

С 70-х годов началось интенсивное изучение частоты распространения β -талассемии среди населения республики и клинической картины течения болезни. Так, после публикации в 1972 г. монографии А.М.Ахундовой «Талассемия», работы по исследованию распространения, частоты встречаемости, типов мутации β -талассемии было обнаружено, что в разных регионах республики частота носителей заболевания может варьировать в пределах 0-17% (в среднем 8,7%), при этом количество гомозигот среди новорожденных составляет 1:526 [14,15].

В дальнейших исследованиях установлено, что в Азербайджане также имеет место встречаемость β -талассемии совместно с HbS, HbH, HbD, HbC и HbE формами гемоглобина [16-18].

Начиная с 1977 года в различных географических зонах специалистами НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ Азербайджана было обследовано 14.017 человек в возрасте от 8 до 22 лет на предмет наличия β -талассемии, среди которых было 7.558 мальчиков и 6.459 девочек. В 1977-1978 годах и в Академии Наук Азербайджана проводились работы по исследованию «Биохимического полиморфизма гемоглобино- и энзимопатий в Азербайджане», с применением методов изоэлектрофокусирования (ИЭФ), электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) и амплификации [19]. Проведенные исследования по выявлению гемоглобинопатий у населения Азербайджана показали, что наиболее распространенной формой является β -талассемия [20].

Методом ИЭФ путем выездных экспедиций было изучено распространение β -талассемии в 13 населенных пунктах 5 районов республики, обследовано 2993 школьника, среди которых выявлено 269 гетерозигот. Полученные данные показали, что β -талассемия среди обследованных школьников распределена неравномерно с колебанием частоты гена от 0,0053 до 0,0848, при среднем 0,0449, при котором наиболее низкие генные частоты β -талассемии с незначительным колебанием получены в селах северо-западной части республики, наиболее высокие в южных областях республики [21,22].

В АН Азербайджана был разработан метод идентификации различных вариантов β -талассемии у гомозигот, где за основу взят метод ИЭФ в ПААГ-пластинках. Идентификацию вариантов β -талассемии у гомозигот проводили при сочетании гетерозиготной β -талассемии с аномальными гемоглобинами [23].

Учитывая преобладание встречаемости гена β^+ -талассемии (59,73%) над β^0 геном (40,27%), популяционно-генетические исследования по районам показали, что полученное соотношение мутантных аллелей β -талассемии в наших исследованиях составил 14:38,

т.е. ген β^+ -талассемии составляет 73,08%. В различных клиниках города Баку этот показатель равен 56,85%. Таким образом, среди больных города Баку более часто встречаются лица с носительством β^0 -талассемии, чем при исследовании в экспедиционных условиях [22].

Дальнейшие работы показали наличие генетической гетерогенности талассемии: наряду с «классическим» вариантом β^0 -талассемии, были выявлены и другие мутационные разновидности; β^+ -талассемия в сочетании с патологическими гемоглобинопатиями HbS, HbE, HbD и HbC. По данным НИИ Гематологии и Переливания крови, была обнаружена неравномерность распространения β -талассемии в различных регионах Азербайджана. В Садаракском, Газахском, Шекинском, Огузском, Габалинском, Агдашском, Сабирабадском районах частота носительства гена достигла 10-20% на 100000 населения, тогда как в Кедабеке, Лачыне, Лерике и Шахбузе носительство гена составляло 0,5% на 100000 населения. По данным Института Молекулярной Биологии и Молекулярной Генетики НАН Азербайджана, частота гена β -талассемии отличалась не только по регионам, но и между селами одного района. В ходе исследований также установлено, что в высокогорных районах Республики носительство гена β -талассемии и гемоглобинопатия S встречались реже, чем в равнинных и предгорных зонах. Возможным объяснением является труднодоступность высокогорных районов Азербайджана, обусловившая меньший приток людей со стороны, а, соответственно, и препятствие проникновению патогенного мутационного груза в генетический фонд местного населения [22].

В связи с исследованием проблемы талассемии в 1987 г. Азербайджан посетили мировые специалисты по изучению данной проблемы – эксперт ВОЗ Б.Модел и директор программы «Генетика Человека» ВОЗ А.Гулиев, которые совместно с местными специалистами, разработали и внедрили экспресс-метод для массовой диагностики различных форм и сочетаний наследственных гемоглобинопатий у новорожденных, экстрагированных из высушенных пятен крови на ультратонких полиакриламидно-амфолиновых пластинках. Ими составлен набор диагностических тестов для скрининга гетерозигот по β -талассемии во время беременности с использованием комплекса 13 клинических и биохимических показателей с учетом высокой частоты нарушения эритроцита среди населения республики (дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, железодефицитная анемия, талассемия и наличие гена серповидноклеточности), влияющих на диагностику β -талассемии. Проведенные исследования на основе этих разработок показали, что почти 6 из 100 обследованных беременных имели носительство наследственных гемоглобинопатий [24-26].

В конце 80-х – начале 90-х гг. были установлены основные типы мутаций, характерные для некоторых регионов Азербайджана. Идентифицированы восемь типов мутаций β -глобинового гена, наиболее характерные для населения республики, и установлены частоты их встречаемости: β^0 codon 8 (-AA) - 35,11%, β^0 IVS-II-1 – 22,87%, β^+ IVS-I-110 – 12,77%, β^+ IVS-I-5 –

9,04% - в общей сложности составляют 79,8%, β^0 codon 8/9 – 3,15%, β^0 codon 82/83 – 1,5%, β^+ codon 30 – 1,06%, β^+ IVS-I-130 – 0,53% в сумме составляют 6,38% всех идентифицированных мутаций. Расшифровано 86,2% мутаций β -глобинового гена у населения Азербайджана. Составлена геногеографическая карта для 952 аллелей и восьми типов мутаций β -глобинового ген в 162 хромосомах, включающая административно-территориальные, зональные, а также этно-территориальные особенности их распределения. Установлено, что 5 из 8 мутаций - β^+ -1-110, β^0 -2-1, β^+ -1-6, β^+ -30 и β^+ -1-130 – ранее обнаружены и широко распространены в странах Средиземноморского бассейна, β^0 -8/9 – в Азиатских

странах. 2 мутации - β^0 -82/83 и β^0 -8 являются эндемичными для населения Азербайджана, первая из которых обнаружена впервые. Было сделано предположение, что наличие мутации codon 8(-AA) в высоких частотах 35, 11% у народностей, проживающих в Азербайджане, свидетельствует о миграции этой мутации из этого региона в Малую Азию (нынешняя Турция), а затем и в Европейские популяции [18,24,27].

В начале 90-х гг. в ходе совместных исследований с Университетом Турции «Чукурова» и медицинским колледжем штата Джорджия (США) в Азербайджане установлены 20 типов мутаций, характерные для республики (табл.1) [27,28].

Табл.1. Типы мутаций β -талассемии в Азербайджанской Республике и частота их распространения

| Мутация | Тип | Проявление | Нарушение этапа | Частота | Возникновение |
|---------------------|-----------|-------------------|------------------------------|---------|-----------------|
| Fs codon 8 (-AA) | β^0 | Major, intermedia | Трансляция мРНК | 21.2% | Средиземноморье |
| IVS-II-1 (G>A) | β^0 | Major | Процессинг мРНК ¹ | 21.2% | Средиземноморье |
| IVS-I-110 (G>A) | β^+ | Major | Процессинг мРНК ² | 21.2% | Средиземноморье |
| IVS-I-6 (T>C) | β^+ | Intermedia | Процессинг мРНК ³ | 7.0% | Средиземноморье |
| Fs codon 44 (-C) | β^0 | Major | Трансляция мРНК | 3.1% | Курды |
| Codon 29 (C>T) | β^+ | Неизвестное | Процессинг мРНК ⁴ | 3.1% | Ливан |
| IVS-II-745 (C>G) | β^+ | Major | Процессинг мРНК ² | 3.1% | Средиземноморье |
| Fs codon 82/83 (-G) | β^0 | Intermedia | Трансляция мРНК | 3.1% | Азербайджан |
| -30 (T>A) | β^+ | Intermedia | Транскрипция | 2.0% | Турки, Болгары |
| Fs codon 8/9 (+G) | β^0 | Intermedia | Трансляция мРНК | 2.0% | Индия |
| Fs codon 16 (-C) | β^0 | Неизвестное | Трансляция мРНК | 2.0% | Индия |
| Codon 39 (C>T) | β^0 | Intermedia, major | Трансляция мРНК | 2.0% | Средиземноморье |
| IVS-I-1 (G>A) | β^0 | Major | Процессинг мРНК ¹ | 2.0% | Средиземноморье |
| Fs codon 36/37 (-T) | β^0 | Major | Трансляция мРНК | 2.0% | Курды |
| -28 (A>C) | β^+ | Major | Транскрипция | 1.0% | Курды |
| CAP +22 (G>A) | β^+ | Intermedia | Стабильность мРНК | 1.0% | Турки, Болгары |
| IVS-I-5 (G>T) | β^+ | Major | Процессинг мРНК ⁵ | 1.0% | Средиземноморье |
| IVS-I-5 (G>C) | β^+ | Intermedia, major | Процессинг мРНК ⁵ | 1.0% | Индия |
| IVS-I-128 (T>G) | β^+ | Неизвестное | Процессинг мРНК ⁵ | 0.5% | Арабы |
| Codon 30 (G>C) | β^0 | Неизвестное | Процессинг мРНК ⁶ | 0.5% | Афроамериканцы |

Примечание:

¹ – Отмена сплайсинга в сайте 5'; ² – Новый акцепторный 5'-сайт; ³ – Дополнительный сплайсинг в 5'-сайте; ⁴ – Создание неизвестного сайта сплайсинга в экзоне; ⁵ – Редукция сплайсинга в 5'-сайте; ⁶ – Отмена сплайсинга в 3'-сайте (29)

С 1989 по 1992 гг. в Азербайджане дополнительно зафиксировано еще 3 типа мутаций β^0 -талассемии major - codon 14 (+T) и codons 22/23/24 (-GAAGTTG или -AAGTTGG), которые являются довольно редкими и новыми мутациями для республики и встречаются с частотой 0.9% и codon 15 (G>A) - с частотой – 2.8%, который более характерен для Юго-восточной Азии [18,30,31].

В тот же период другой исследовательской группой среди популяции Азербайджана обнаружены две редкие мутации β^0 -талассемия-major - codon 5 (-CT), характерная для Средиземноморья и β^+ -талассемия-intermedia – -88 (C>A), распространенная среди иранских курдов [24,32].

В Азербайджане в 2001-2003 гг. при финансовой поддержке одной из зарубежных нефтяных компаний и правительства Японии проведены скрининг-исследования для выявления случаев талассемии среди населения

четырёх крупных районов страны (Ленкорань, Шеки, Гойчай и Габала). В ходе проведенных работ местные исполнительные власти и общественность проинформированы о целях проекта, проведена просветительская работа среди местного населения и медицинских работников, выявлены носители заболевания среди молодежи и осуществлено медико-генетическое консультирование с ними. В рамках проекта исследовано 8099 молодых людей, среди которых выявлено 866 носителей талассемии и 156 носителей HbS [33].

Азербайджанская Республика включает 66 административных районов, из которых в 26-ти в ходе популяционных исследований выявлены случаи β -талассемии, совместно или раздельно с аномалиями гемоглобина (табл.2). Количество гетерозигот в среднем достигало 17%, частота HbS достигала 3,42%, HbE и HbD были обнаружены у 2-х больных [11].

Табл.2. Распространение β -талассемии и HbS в районах Азербайджанской Республики

| Районы | Количество обследованных | Частота β -талассемии, % | Частота HbS, % |
|--------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Агдаш | 581 | 0.0751 | 0.0013 |
| Ахсу | 411 | 0.0385 | 0.0019 |
| Астара | 502 | 0.0393 | 0.0016 |
| Бабек | 418 | 0.0423 | 0.0035 |
| Габала | 847 | 0.0841 | 0.0173 |
| Гедебек | 540 | 0.0043 | 0 |
| Гойчай | 330 | 0.0415 | 0.0023 |
| Ханлар | 421 | 0.0338 | 0 |
| Хачмаз | 599 | 0.0291 | 0.0089 |
| Хыналыг | 365 | 0 | 0 |
| Имишли | 319 | 0.0425 | 0 |
| Джюльфа | 77 | 0.0455 | 0 |
| Казах | 288 | 0.0550 | 0 |
| Губа | 555 | 0.0322 | 0.0015 |
| Гусар | 394 | 0.0261 | 0.0019 |
| Лачын | 122 | 0 | 0 |
| Лерик | 103 | 0.0149 | 0 |
| Огуз | 338 | 0.0580 | 0.0080 |
| Ордубад | 152 | 0.0526 | 0 |
| Сабирабад | 263 | 0.0645 | 0 |
| Садарак | 271 | 0.0429 | 0.0031 |
| Шахбуз | 75 | 0.0208 | 0.0208 |
| Шеки | 473 | 0.0559 | 0.0017 |
| Тар-тар | 217 | 0.0333 | 0 |
| Уджар | 463 | 0.0515 | 0.0083 |
| Закагала | 420 | 0.0336 | 0 |
| Всего | 9552 | 0.0433 | 0.0040 |

Учитывая отсутствие государственного регистра наследственных заболеваний, в том числе и общей базы данных по типам мутаций β -талассемии и данных общереспубликанского мониторинга, работы по исследованию распространения данной патологии в Азербайджане продолжают. Так, дополнительные исследования в шести районах республики выявили следующие мутации β -талассемии: в Гахском районе - β^0 codon 8(-AA), β^+ IVS-I-110(G>A); в Масаллинском районе - β^0 codon 8/9 (+G), β^+ IVS-II-1(G>A), β^+ IVS-I-110(G>A), в Сиязанском и Дивичинском районах - β^+ IVS-I-110(G>A), β^+ IVS-II-1(G>A), в Кюрдамирском районе - β^+ IVS-II-1(G>A), β^+ IVS-I-110(G>A), β^0 codon 8(-AA), β^+ IVS-I-5(G>S), β^+ IVS-I-6(T>S), β^+ IVS-I-1(G>A), β^0 codon 30 (G>C) [34].

В более поздних исследованиях обнаружено 5 типов мутаций в следующих районах республики - в Саатлинском районе Азербайджана обнаружены β^+ IVS-I-110(G>A) и β^+ IVS-I-5(G>S), в Сальяне β^+ IVS-I-110(G>A), β^0 codon 8(-AA), β^+ IVS-II-1(G>A), в г.Ширван - β^+ IVS-I-110(G>A), β^0 codon 8(-AA), β^+ IVS-II-1(G>A), β^+ IVS-I-5(G>S), β^+ IVS-I-6(T>S), в Джалилабаде - β^+ IVS-I-110(G>A), β^0 codon 8(-AA), в Гобустане - β^+ IVS-I-110(G>A), β^0 codon 8(-AA), в Таузском районе - β^+ IVS-I-110(G>A), β^+ IVS-II-1(G>A), в Акстафинском районе - β^+ IVS-I-110(G>A). В г. Ширван также выявлены шесть случаев варианта HbA/S [35-37].

Дополнительно зарегистрированы редкие формы талассемии β^+ -IVS-I-130 (G>C) и β^0 -codon 37 (TGG>TGA) у одного пациента в виде компаундности [38]. Эти типы мутаций обнаружены в Азербайджане впервые, являются довольно редкими и происходят из Турции и Испании [39].

Таким образом, многолетние исследования по изучению частоты распространения β -талассемий в республике показали, что высокая частота β -талассемий наблюдается полосой от северо-запада до юго-востока республики. В отдельных регионах Азербайджана до 20% населения поражены данной патологией, частота гомозиготных больных 1:530 новорожденных. По данным Министерства здравоохранения, на сегодняшний день в Азербайджане зарегистрировано свыше 2000 гомозиготных больных β -талассемией [40]. В ряде районов темпы распространения гена талассемии достигают рекордного показателя, среднее соотношение носителей талассемии и численности населения составляет 8 процентов, т.е. каждый 12-й житель нашей республики является носителем этого патологического гена. По данным Государственного Комитета Статистики Азербайджанской Республики, если в 2005 г. количество впервые зарегистрированных больных талассемией детей в возрасте 0-17 лет составляло 7.2, то в 2011 году этот показатель достиг 13.1 на 100.000 человек [40]. По прогнозу

ВОЗ, если профилактика талассемии в Азербайджане не будет организована должным образом, число боль-

ных, подверженных этому заболеванию, в течение 45 лет достигнет 16 тысяч человек [41].

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТАЛАССЕМИИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Высокая частота талассемии создает существенные социальные проблемы, в том числе, такую как необходимость в частых переливаниях крови. Последнее, в свою очередь, создает большие проблемы с накоплением железа в организме больных, которое необходимо выводить из организма очень дорогостоящим импортным препаратом «Десферал».

Учитывая серьезность проблемы, в 1989 г. в Азербайджане была создана Республиканская Ассоциация Родителей детей, больных талассемией, которая в 1998 г. была переименована в «Саваб дунйасы» («Мир Добрых дел»), а в 1999 г. стала членом Международной Федерации Талассемии.

В 1994 г. была подготовлена программа по контролю талассемии в Азербайджане [42].

В ходе научных исследований по усовершенствованию существующих методов терапии и профилактики заболевания в НИИ Гематологии и Трансфузиологии показан преходящий характер угнетающего влияния спленэктомии на иммунный статус больных талассемией и доказаны преимущества использования плазмафереза в качестве альтернативного метода предупреждения развития гемосидероза. Кроме того, продемонстрировано прогностическое значение активности метал-зависимых ферментов в клиническом течении талассемии, доказана роль специфических изменений обмена цинка, меди, магния в развитии осложнений при талассемии, охарактеризованы проблемы психологического характера, наблюдающиеся у больных талассемией и членов их семей [43].

В 2000–2001 гг. в городах Гяндже и Шеки Минздрав республики организовал специализированные стационары для лечения больных с наследственными заболеваниями крови и обеспечения «Десфералом» больных талассемией.

Указом Президента Республики от 3 мая 2003 г. подготовлена правительственная программа по обеспечению Закона Азербайджанской Республики «О государственной заботе больных наследственными заболеваниями крови, гемофилией и талассемией». Она направлена на предупреждение дальнейшего распространения наследственных заболеваний крови в Азербайджане и улучшения медицинского обслуживания существующих больных талассемией: обеспечение необходимыми компонентами крови, медицинскими препаратами и материалами.

С целью обеспечения больных талассемией кровью, проведены работы по пропаганде донорства среди населения республики. Так, в 2002–2006 гг. согласно Программе развития ООН (UNDP) при финансовой поддержке правительства Норвегии проведен проект «Реабилитация службы крови Азербайджана».

В 2005 г. Президентом Азербайджанской Республики подписан Указ «О донорстве крови, компонентов крови и службе крови», в 2006 г. Кабинетом Министров утверждена Программа по обеспечению развития Донорства крови и компонентов крови и службы крови.

В 2005 году по инициативе Президента Фонда Гейдара Алиева госпожи Мехрибан Алиевой было принято решение о создании в Республике специализированного центра по лечению больных талассемией.

В 2006 г. Кабинетом Министров Азербайджанской Республики утверждена Государственная программа по Гемофилии и Талассемии, в рамках которой ежегодно выделяются государственные средства на бесплатное лечение больных этой категории населения. Кроме того, Министерство здравоохранения страны проводит акции по сдаче крови для больных талассемией.

Фондом Г.Алиева в 2009 г. основан Центр талассемии в г.Баку, с целью создания специализированного медицинского центра и банка крови в Азербайджане, развития добровольной донорской службы для обеспечения страдающих от талассемии детей безопасной и качественной кровью, просвещения населения в целях предупреждения распространения данной патологии и расширения сотрудничества со странами, ведущими борьбу с заболеванием.

В настоящее время по инициативе Ассоциации Талассемии Азербайджана «Саваб дунйасы» в Азербайджане проводятся кампании, посвященные агитации населения на безвозмездную сдачу донорской крови. Кроме того, проведена кампания, ставившая задачу информирования людей о талассемии и необходимости проверки на носительство заболевания перед вступлением в брак. В рамках мероприятий «Школа пациента» дана обширная информация и рекомендации по поддержанию здорового образа жизни при талассемии. Люди, страдающие этим заболеванием, получили квалифицированные рекомендации в этой области.

Кабинетом министров Азербайджана утверждена Программа мероприятий по профилактике и лечению талассемии на 2011–2015 годы. В рамках этих мероприятий усовершенствуется работа по проведению мероприятий, направленных на проведение перинатального скрининга плода во время беременности женщины, на раннее выявление патологического гена талассемии среди лиц, желающих вступить в брак, а также среди новорожденных.

Учитывая высокую частоту инбридинга в некоторых районах Азербайджана, происходит гомозиготизация каждого патологического гена в отдельности, а также возникновение их новых сочетаний. Это затрудняет не только диагностику, но и лечение гомозиготных состояний талассемии. Однако выявление особенностей популяционно-генетических характеристик населения, составление геногеографической карты мутаций, составление регистра и информационной базы повысят качество доброго и перспективного медико-генетического консультирования. Кроме того, данные исследования будут способствовать внедрению практики трансплантации, в том числе и стволовых клеток, при талассемии, которая на данный момент в Азербайджане не проводится.

Просветительская работа среди населения, внедре-

ние и разработка экспресс-методов и диагностических тестов для скрининга талассемий во время беременности, пренатальной диагностики плода, у новорожденных, примененные в работе медико-генетического консультирования, позволят разработать концепцию их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petrou M. Screening for beta thalassaemia. *Indian J Hum Genet.* 2010;16:1-5.
2. Wajcman H, Prehu H, Bardakdjian-Michau J, et al. Abnormal Hemoglobins. *Hemoglobin* 2001;25:169-181.
3. Dell'edera D, Pacella E, Epifania AA, et al. Importance of molecular biology in the characterization of beta-thalassaemia carriers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:79-86.
4. Giordano PC. The effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol.* 2003;25:203.
5. Harthoorn-Lasthuizen EJ, Lindemans J, Langenhuisen MM. Influence of iron deficiency anaemia on haemoglobin A2 levels: possible consequences for beta-thalassaemia screening. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;(59):65-70.
6. Madan N, Sikka M, Sharma S, Rusia U. Phenotypic expression of hemoglobin A2 in beta-thalassaemia trait with iron deficiency. *Ann Hematol.* 1998;77:93-6.
7. Mosca A, Paleari R, Ivaldi G, et al. The role of hemoglobin A (2) testing in the diagnosis of thalassaemias and related haemoglobinopathies. *J Clin Pathol.* 2009;62:13-7.
8. Pornprasert S, Kasemrad C, Sukunthamala K. Diagnosis of thalassaemia on dried blood spot samples by high performance liquid chromatography. *Hemoglobin* 2010;34:486-494.
9. World Malaria Report. Geneva: World Health Organization; 2012. P.97.
10. Modell B, Kuliev AM. Social and genetic implications of customary consanguineous marriage among British Pakistanis. *Galton Institute Occasional Papers, Second Series, No 4, 1992.*
11. Rustamov R, Rasidov S. Azerbaycanda Hemoqlobinopatiyaların klinik, hematoloji ve molekulyar xususiyetleri ve onların Respublika erazisinde yayılması qanunauyğunluqları (in Azerbaijan). In Abstracts book: International Conference: Actual problems of thalassaemia; 2007 May 10-11; Baku, Azerbaijan. P.45-68.
12. Hasanov A. Talassaemia Azerbaycanda – esas merheleler. In Abstracts book: International Conference: Actual problems of thalassaemia (in Azerbaijan); 2007 May 10-11; Baku, Azerbaijan. P.207.
13. Ахундова АМ. Талассемия в Азербайджанской ССР (распространение, клиника, лечение)//Проблемы гематологии 1965.-№7.-С.10-8.
14. Ахундова АМ. Талассемия. – Баку.-Азернешр.-1972.
15. Рустамов РШ, Гаибов НТ, Ахмедова НМ, и др. Распространение наследственных гемоглинопатий в Азербайджане // Проблемы гематологии .-1981.-№9.-С.12-6.
16. Газиев ДГ. α -талассемия в Азербайджане//Гематология и трансфузиология .-1985.-№10.-С.8-13.
17. Ширинова ЭА, Ахундова АМ, Токарев ЮН, и др. Гемоглобин Е в Азербайджанской популяции // Проблемы гематологии.-1981.-№9.-С.51-3.
18. Tagiev A, Surin V, Lukianenko A, et al. The spectrum of β -thalassaemia mutations in Azerbaijan. *Human Mutations* 1993; 2:152-4.
19. Расулов ЕМ, Мовсум-заде КМ, Мехтиев НХ. Применение метода изоэлектрофокусирования в ПААГ для выявления генетической гетерогенности β -талассемии. Рукопись депонир. Во ВНИИМИ МЗ СССР № 5343-82. М. 1982.-С.11:11.
20. Расулов ЭМ, Гямчиоглу Э, Наджафов АК, Магерамова СТ, и др. Тестирование мутаций бета-глобинового гена методом АРМС //Материалы VII съезда Азербайджанского Общества генетиков и селекционеров.-1994.- Баку, Азербайджан, С.197-8.
21. Джавадов ФГ, Зейналова АР, Расулов ЭМ, и др. Изучение некоторых генетико-демографических и популяционных показателей студентов медицинского факультета АзГИУВ им. А.Алиева. //Мат.научно-практ.конф. «Актуальные вопросы физиологии и патологии человека», посвященной 150-летию со дня рождения И.П.Павлова; 1999; Баку, Азербайджан.-С.230-2.
22. Мовсум-заде КМ, Расулов ЕМ, Ахундова АМ, и др., Сочетание генетически различных эритроцитарных нарушений β -талассемии с аномалиями структуры гемоглобина и дефицитом ГбФД // Известия АН Азерб. ССР. Серия биологических наук.-1980.-№4.-С.110-6.
23. Мусаев МА, Эфендиев АМ, Аскерова ТА. Изоэлектрофокусирование в полиакриламидном геле для изучения метгемоглобин редуктазы эритроцитов //Азербайджанский Медицинский Журнал.- 2007.-№3.- С.113-5.
24. Kuliev AM, Rasulov EM, Rosatelli CV. Thalassaemia in Azerbaijan. *J.Med.Genet.* 1994;31:209-12.
25. Rasulov EM, Kuliev A, Schwartz Y, Rosatelli C, Seba L, Modell B. Thalassaemia in Azerbaijan. *Papers Bull. Thal. Society* 1996;5:18-22.
26. Rasulov EM, Najafov A, Modell B, Kuliev A. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Azerbaijan. *International Islamic Medical Journal* 1996;1(1):25-8.
27. Curuk A, Yuregir G, Asadov C, et al. Molecular characterization of β -thalassaemia in Azerbaijan. *Human Genetics* 1992;90:417-9.
28. Rasulov EM, Quliyev A. Beta-talassemiya geninin Azerbaycan Cumhuriyyetindeki heterogenezi ve gen coqrafiyası. *Ginekol Obstet J.* 1992;2:12-7.
29. Shalu SG. Creating an internet-based database of beta thalassaemia mutations [MSc thesis]. SJSU Scholar Works: San Jose State University; 2008.
30. Krawczak M, Cooper DN. Gene deletions causing human genetic disease: Mechanism of mutagenesis and the role of the local DNA sequence environment. *Hum Genet.* 1991; 86:425-41.

31. Huisman THJ. Frequencies of common p-thalassemia alleles among different populations: variability in clinical severity. *Br J Haematol.* 1990;78:454-7.
32. Solovyev GY, Goltsov AA, Surin VL, et al. Molecular nature of mutations causing β^0 -thalassaemia in Azerbaidjan. *Biomed Sci.* 1990;1:300-4.
33. Asadov C, Mammadova T. Talassemiya Azerbaycanda (in Azerbaijan). In Abstracts book: International Conference: Actual problems of thalassemia; 2007 May 10-11; Baku, Azerbaijan. P.14-24.
34. Алиева КА. Популяционные и генетико-демографические исследования сельского населения некоторых регионов Азербайджана [Авт.д.б.н.]. Баку; 2004.
35. Akbarova G. Mutations of beta-globins gene in the population of Azerbaijan. In Abstracts book: X International Congress of Medical Sciences; 2011 May 12-15; Sofia, Bulgaria. P.81.
36. Акперова Г.А. Анализ наследственных нарушений системы крови в трех зонах Азербайджана // Фундаментальные исследования.-2008.-№7.-С.14-8.
37. Акперова Г.А. Молекулярно-генетическое распределение мутаций β -глобинового гена среди популяции Муганской и Ширванской зон Азербайджана // Азербайджанский журнал Онкологии и Гематологии .-2007.-№2.-С.125-8.
38. Asadov CD, Abdulalimov ER, Mammadova TA, et al. Identification of Two Rare β -Globin Gene Mutations in a Patient with β -Thalassemia Intermedia from Azerbaijan. *Hemoglobin* 2013;37(3):291-6.
39. Najmabadi H, Pourfathollah AA, Neishabury M, Sahebjam F, Krugluger W, Oberkanins Ch. Rare and unexpected mutations among Iranian β -thalassemia patients and prenatal samples discovered by reverse-hybridization and DNA sequencing. *Haematologica* 2002;87:1113-4.
40. State statistical committee of the Republic of Azerbaijan. Morbidity of population with thalassemia. Healthcare, social security and housing conditions in Azerbaijan. Statistical publication. Baku:2012.
41. Во имя жизни без талассемии [Internet] 2005. Available from: <http://www.heydar-aliyev-foundation.org/ru/content/view/57/838/>
42. Асадов ЧД, Дадашева ТС, Мамедова ТА, и др. Организация специализированной медицинской помощи больным наследственными гемоглобинопатиями. Методические рекомендации. Баку; 1994.
43. Гаджиев АБ. Талассемия в мире и в Азербайджане // Азербайджанский журнал Онкологии и Гематологии.- 2005.-№2.-С.22-7.