

М.Е. Лохматова, Н.С. Сметанина, Н.А. Финогенова

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ В МОСКВЕ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва.

В статье представлены литературные сведения об эпидемиологии талассемии и серповидно-клеточной анемии в странах Закавказья, Средиземноморья, Центральной Африки, Европейского континента, прогнозы ВОЗ по распространению этих заболеваний в ближайшие годы. Также представлен краткий обзор основных клинических методов диагностики гемоглобинопатий. Приведены данные о частоте встречаемости различных гемоглобинопатий среди студентов Российского университета дружбы народов (Москва) и общественные данные о детях, находящихся под наблюдением в городском гематологическом центре Морозовской детской городской клинической больницы (Москва).

Authors present both literature data about epidemiology of thalassemia and sickle cell anemia in South Transcucasia, Mediterranean region, in Central Africa, Europe and WHO prognosis about incidence of these diseases in next years. Short review of main clinical presentations, complications, pathogenesis and diagnostic approaches in cases of hemoglobinopathies is also given in present article. Authors present data about different hemoglobinopathies incidence among students of Moscow International Friendship University and proper data about children who are under observation in City Hematoloical Centre in Morozov children hospital (Moscow).

В последние годы в гематологическом центре Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ, Москва) отмечается увеличение количества детей, состоящих на учете с различными формами наследственных гемолитичес-

ких анемий. Задачей исследования было выявить изменение структуры гемоглобинопатий и количества детей с этой патологией в Москве за последние 7 лет в связи с изменениями в миграционных потоках населения России.

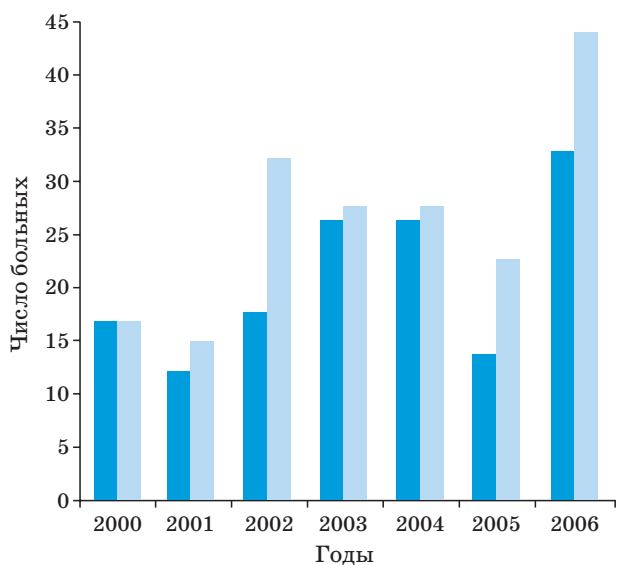


Рис. 1. Количество детей с впервые выявленной наследственной анемией (по данным гематологического центра МДГКБ).

■ — талассемия, ■ наследственные гемолитические анемии.

Миграция населения по регионам или странам с оседлостью в новом месте — неизбежный спутник многих социальных процессов (беженцы, поиск работы и др.) [1]. Миграция может отражаться на эпидемиологии генных болезней, меняя частоту носителей патологических генов. Учитывая это, наше внимание привлекла группа анемий, к которым относятся гемоглинопатии (гемоглинозы) — наследственные качественные (аномальные гемоглобины) или количественные (талассемии) нарушения синтеза глобиновых цепей. Миграция из регионов, для которых свойственна серповидно-клеточная анемия, в Россию не так распространена, как из стран бывшего СССР. В связи с этим в основном в статье речь пойдет о талассемии. Ранее талассемия считалась заболеванием относительно редким для России в целом и Москвы в частности, но в связи с меняющейся демографией, притока людей тех национальностей, для которых свойственна данная патология, по всей видимости, следует ожидать роста количества детей с этим диагнозом. В процессе работы мы стремились показать, что проблема талассемии в Москве существует, дети с этим заболеванием требуют к себе внимания, поскольку при ранней диагностике заболевания и своевременно начатом лечении возможно избежать тяжелых осложнений гемоглинопатий.

В настоящее время в гематологическом центре Морозовской больницы (г. Москва) состоит на учете 151 ребенок с гемоглинопатией в возрасте от 8 мес до 18 лет. Среди этих детей 49 девочек и 102 мальчика. Нестабильный гемоглобин обнаружен у одного ребенка, α -талассемия — у 4 детей, β -талассемия — у 146 детей. Малая форма β -талассе-

мии выявлена у 120, промежуточная — у 18 детей, большая — у 8. 12 детей являются трансфузионно зависимыми. По национальному составу наблюдаемые дети распределялись следующим образом: 96 детей (63,6%) — азербайджанцы, 25 (16,5%) — армяне, по 3 ребенка (2%) — грузины и татары, по 2 (1,3%) — дагестанцы и афганцы, один ребенок (0,7%) — из узбекской семьи, 3 (2%) — русские, матери 16 детей (10,6%) — русские, сведений об отцах этих детей нет. В гематологической консультативной поликлинике МДГКБ за последние 7 лет отмечается рост количества детей с впервые установленным диагнозом талассемии. Так, если в 2000 г. выявлена наследственная гемолитическая анемия у 17 детей (у всех талассемия), в 2001 г. — у 15, из них талассемия — у 12, 3 других ребенка страдали мембрано- или ферментопатией, то в 2002 г. году диагноз талассемии впервые поставлен 18 детям, в 2003 г. — 26, в 2004 г. — 25. При этом количество выявляемых ежегодно мембрано- и ферментопатий оставалось стабильным — от 3 до 5 человек. В 2005 г. году поставлены на учет 23 ребенка с наследственной гемолитической анемией, из них 14 — с диагнозом талассемия, за 2006 г. выявлено 33 новых случая талассемии (рис. 1). Таким образом, наметилась тенденция к росту данной патологии, однако для утверждения, что это закономерность, необходима дальнейшая работа по выявлению распространенности заболевания.

Традиционно распределение гена талассемии связано главным образом со странами Средиземноморья, Юго-Восточной Азии, Африки, то есть местами, где ранее была распространена малярия, а также часты близкородственные браки. На карте (см. рис. 2) отображена ситуация середины прошлого века. С тех пор данные не обновлялись, а в последние годы вследствие миграции населения

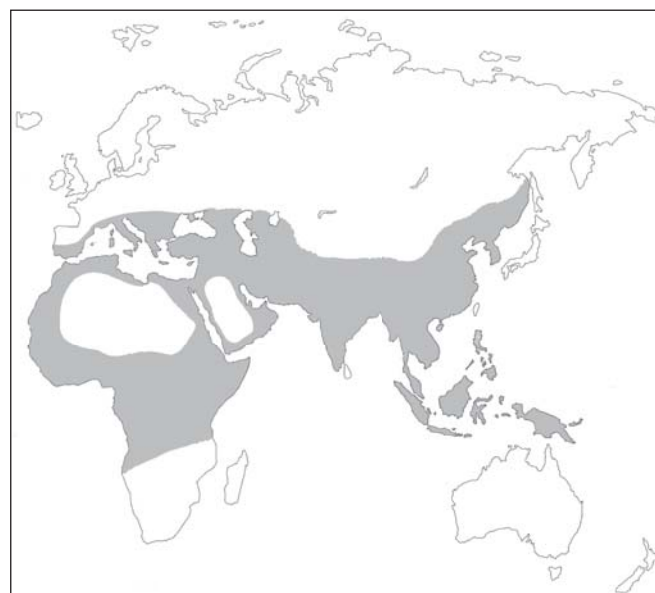


Рис. 2. Распространенность талассемии. ■ α и β талассемия.

талассемия стала все чаще выявляться в ранее нетипичных для нее районах [2].

На территории бывшего СССР талассемии наиболее распространены в Азербайджане (до 7–10% населения отдельных низменных районов республики), в ряде районов Азербайджана каждый 12-й житель является носителем патологического гена. Несколько меньше распространена талассемия в Грузии, Армении, на Северном Кавказе (особенно в Дагестане), в республиках Средней Азии. В некоторых кишлаках Таджикистана и Узбекистана до 15% населения являются носителями гена талассемии. В Европейской части России талассемия встречается в Поволжье, преимущественно среди татар и русских [3].

За прошедшие десятилетия активно меняющаяся демография сделала проблему талассемии актуальной в областях, для которых это заболевание ранее было несвойственно (Россия, Северная Америка, Европа и др.). Этой болезнью затронуто, по крайней мере, 3 млн людей во всем мире [4], поэтому подробные знания об этих заболеваниях необходимы. В связи с этим некоторые регионы (например, Калифорния) ввели скрининг на определение патологического гена талассемии [5]. В 2003 г. в США была создана лаборатория по выявлению случаев гемоглобинопатии и их молекулярной расшифровке (Hemoglobin Diagnostic Reference Laboratory, Boston). Всего за 18 месяцев обследовано 342 пациента (222 в США и 120 в Торонто). Генотип определен у 40 пациентов с большой формой талассемии. Лишь у 4 из обследованных больных выявлены «средиземноморские корни», которые традиционно признавались «основным источником» пациентов с талассемией. Удивительно, что только один пациент из этой группы имел генотип мутации [IVS1-6 (T>C)/IVS1-110 (G>A)], который ранее считался наиболее распространенным в США. Полученные данные заставляют задуматься о том, что β -талассемия более распространена, разнообразна и выявляется не только у выходцев из Средиземноморского региона. Однако генетическое консультирование и выявление носителей заболевания далеко не всегда используются в полной мере. В той же лаборатории за 18 месяцев работы было выявлено 11 случаев клинически значимой α -талассемии (H-гемоглобинопатии) из различных штатов [6]. На основании проведенных исследований американские ученые пришли к выводу, что для преодоления сложившейся ситуации необходимо повысить уровень знаний о данном заболевании и его частоте у врачей, а также проводить работу по просвещению населения соответственно с различиями в культуре и национальными традициями. Также необходимы дальнейшие исследования в области патофизиологии α - и β -талассемий. Эти утверждения в полной мере могут быть отнесены и к России.

В процессе скрининга в 1998 г. иностранных студентов Российского университета дружбы народов (Москва) на гемоглобинопатии было выявлено и детально обследовано 153 человека с различными аномалиями гемоглобина. Из них: HbAS — 69 человек, S β -талассемия — 3, HbS+ α -талассемия — 4, HbSK — 1, HbSC — 3, HbCC — 1, HbAC — 38, HbAO-Араб — 1, HbEE — 4, HbAE — 25, HbAD — 1, HbAJ — 1, β -талассемия большая — 1, β -талассемия малая — 1 [7]. Учитывая эти данные, можно ожидать появления приведенных разновидностей гемоглобинопатий в России.

Проведенная в 2002 г. в Российской Федерации перепись населения показала, что среди иностранных граждан, постоянно проживающих в России, подавляющая часть — это граждане государств-участников СНГ (906 тыс человек, или 88% всех иностранцев), из них наиболее многочисленны граждане Украины (230 тыс человек), Азербайджана (155 тыс человек) и Армении (137 тыс человек).

Россия остается многонациональной страной, где зарегистрировано проживание людей свыше 160 национальностей, среди граждан России — 4,1% армян, 2,2% азербайджанцев, 1,8% осетин, 1,5% лезгин [8]. Среди русских, которых в РФ большинство, частота гена β -талассемии в гетерозиготном состоянии составляет примерно 1%. Кроме того, помимо распространения генов гемоглобинопатии вследствие процессов миграции лиц тех национальностей, которым это заболевание исторически считается свойственным, и растущего числа смешанных браков, необходимо помнить и о результатах молекулярно-генетического исследования, которые свидетельствуют о большом числе спонтанных мутаций. На карте распространенности гемоглобинопатии в мире Россия является «белым пятном», никаких сведений об эпидемиологии талассемий, нестабильных гемоглобинов и серповидно-клеточной анемии нет, а в связи с процессами миграции населения Россия и, в частности, Москва затронута этими заболеваниями.

Гемоглобины человека являются молекулами металлопротеина. Аномальные гемоглобины или варианты нормального гемоглобина образуются в результате замен аминокислот в той или другой глобиновой цепи. В настоящее время описано свыше 700 аномальных гемоглобинов. Многие аномалии не приводят к каким-либо функциональным или физико-химическим нарушениям, в других случаях замены могут приводить к повышению или снижению сродства к кислороду или к нестабильности белка. Клиническое проявление замены зависит от ее конкретного расположения в молекуле гемоглобина [9].

Наиболее распространенной из качественных гемоглобинопатий является серповидно-клеточная анемия, обусловленная гомозиготностью по

HbS (от первой буквы английского sickle — серп) или двойной гетерозиготностью (HbS- β -талассемия, HbSC, HbSE, HbSD). Аномалия структуры глобина наследуется доминантно, однако клинически яркие проявления болезни возникают лишь у гомозигот. У гетерозигот серповидность эритроцитов и появление признаков заболевания возникают лишь в условиях кислородного голодания [10].

Талассемия (от греческого «thalassa» — море) — заболевание южных и особенно приморских стран (см. рис. 2). Патофизиология этого заболевания основана на дисбалансе синтеза α - и β -глобиновых цепей. Тяжесть клинической картины прямо пропорциональна степени дисбаланса β - или α -глобиновых цепей. Родители больного ребенка могут быть больны талассемией или быть носителями патологического гена, не имея существенных отклонений в состоянии здоровья. Наследование заболевания не сцеплено с полом, поэтому мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. β -талассемия (средиземноморская болезнь, анемия Кули) характеризуется уменьшением (β^+ -талассемия) или отсутствием (β^0 -талассемия) продукции синтеза β -глобиновых цепей, а избыток свободных α -глобиновых цепей, неспособных формировать тетрамер, накапливается в клетках эритроидных предшественников в костном мозге, повреждает клеточную мембрану эритробластов. Уровень гемоглобина HbF ($\alpha_2\gamma_2$) всегда повышен, HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) варьирует в значительных пределах. Выделяют малую, промежуточную и большую форму заболевания [11]. При α -талассемии в результате потери или повреждения одного или нескольких α -глобиновых генов возникает дефицит синтеза α -глобиновых цепей, что ведет к накоплению свободных γ - и β -цепей и формированию Hb Bart's (γ_4) и HbH (β_4). Эти тетрамеры обладают высоким сродством к кислороду, поэтому они не могут осуществлять функцию переноса кислорода, в результате степень тканевой гипоксии значительно больше, чем можно ожидать от имеющейся степени анемии. Выделяют 4 формы α -талассемии: немое носительство, талассемия с минимальными изменениями, гемоглинопатия H и α -талассемическая водянка плода [12].

Одним из важнейших патологических процессов, определяющих течение гемоглинопатий, является избыточное накопление в организме железа, которое обусловлено недостаточным его усвоением клетками костного мозга, а также усиленным всасыванием в желудочно-кишечном тракте. Процесс накопления избытка железа существенно возрастает при переливаниях эритроцитной массы. Развивается гемосидероз внутренних органов. В наибольшей степени страдают сердце, печень, кожа, а также железы внутренней секреции, в частности, поджелудочная железа [13]. Для всех форм талассемии характерно наличие в крови

«мишеневидных» эритроцитов, в которых гемоглибин расположен в центре клетки в виде мишени. Вследствие хронической анемии костный мозг находится в состоянии гиперрегенерации, что постепенно приводит к типичной деформации плоских костей. Длительное кислородное голодание ведет к отставанию ребенка в физическом развитии. В подростковый период замедляется и половое развитие. Нервно-психическое развитие при этом не страдает.

Диагностика гемоглинопатий быстро совершенствуется. В 70-х годах прошлого столетия начал широко использоваться электрофорез гемоглибина, который определяет недостаточно синтезируемую цепь Hb (α , β , γ , δ , или их сочетание) и количество нормального взрослого HbA. В 80-х годах появилось исследование ДНК. Начиная с 90-х годов стала отмечаться тенденция к использованию иРНК для более детального исследования молекулярных основ гемоглинопатий. Диагностика на молекулярном уровне осуществляется в зависимости от мутации, ответственной за синтез дефектной глобиновой цепи, а при исследовании ДНК или РНК родителей позволяет определить тип наследования (гомозиготное, гетерозиготное, двойное гетерозиготное (по одной аллели) и компаунд-гетерозиготное (по разным аллелям)). В настоящий момент известно более 200 β -талассемических и более 50 α -талассемических мутаций. Диагностика α -талассемии требует молекулярно-биологических исследований, поскольку электрофорез может быть непоказательным. Подозрение на α -талассемию возникает при клинических и лабораторных признаках заболевания и отсутствии изменений на электрофорезе гемоглибинов [14]. В связи с диагностическими трудностями гетерозиготная α -талассемия, как правило, не выявляется и может быть трактована на практике как гипохромная, резистентная к терапии препаратами железа анемия. Молекулярный уровень диагностики мало доступен российскому врачу, в связи с чем основным методом диагностики остается электрофорез гемоглибина, который проводится в лаборатории регуляции эритрона ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, а установленный диагноз звучит по следующей схеме: $\beta/\alpha/\delta-\beta^{+/-}$ -талассемия, большая/промежуточная/малая форма.

Актуальной проблемой в настоящее время является изучение заболеваемости наследственными гемолитическими анемиями и, в первую очередь, гемоглинопатиями, в Москве. Эти исследования помогут обеспечить своевременную диагностику носительства и разработать меры раннего выявления и профилактики данной патологии. Также полученные результаты позволят определить объем и характер необходимой лечебной помощи, включая закупку дорогостоящих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волгин Н.А., Рыбаковский Л.Л. Демография. М.: Издательство Логос, 2004.
2. *Angastiniotis M, Modell B.* Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann. N Y Acad Sci.*, 1998; 850: 251–269.
3. Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактика. Тер. архив, 1998, 60: 62–66.
4. Задачи по достижению здоровья для всех (2000). Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген, 1985 (№86).
5. *Lorey F, Cunningham G, Vichinsky EP et al.* Universal newborn screening for Hb H disease in California. *Genet Test.*, 2001; 5: 93–100.
6. *Hong-yuan Luo, Jeanne Boudreaux, Martin H. Steinberg, David H.K. Chui.* Patients with thalassemia in the United States. *Blood*, 2005; 105: 4896–4897.
7. Троицкая О.В., Юшкова Н.М., Кузнецов В.И. Гемоглобинопатии у студентов Российского университета дружбы народов. Вестн. Российского университета дружбы народов. Сер. «Медицина». 1998; 1: 231–240.
8. Госкомстат России (ИИЦ «Статистика России»). Аналитическая записка: Об итогах Всероссийской переписи населения 2002 года. М., 2004.
9. Bain, Hemoglobinopathy Diagnosis. Blackwell Publishers, 2001.
10. *Lawrence RS.* Treatment and prevention of pain due to vaso-occlusive crises in adults with sickle cell disease: an educational void. *Blood*, 2007; doi:10.1182/blood-2007-07-089144.
11. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Thalassemia international federation, 2000: 1–9.
12. *Weatherall DJ, Clegg JB.* The Thalassemia Syndromes. Blackwell Science. 2001: 237–284.
13. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). Под ред. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н. М.: Медпрактика-М, 2004.
14. Анемии у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. 2-е изд. М.: МАКС-пресс, 2004.