

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–4, 6–11 см. REFERENCES)

5. Мирзамухамедов Д.М. *Диагностическое значение лимфотоксина у детей с atopической бронхиальной астмой. Методические рекомендации.* Ташкент; 1989.

REFERENCES

1. Fraser D.R. Vitamin D-deficiency in Asia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 89–90 (1–5): 491–5.
2. Garg M., Lubel J.S., Sparrow M.P., Holt S.G., Gibson P.R. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease – established concepts and future directions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (4): 324–44.
3. Raman M., Milestone A.N., Walters J.R., Hart A.L., Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4 (1): 49–62.
4. Raftery T., Martineau A.R., Greiller C.L., Ghosh S., McNamara D., Bennett K. et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol. J.* 2015; 3 (3): 294–302.
5. Mirzamukhamedov D.M. *Diagnostic Value of Lymphotoxin in Children with Atopic Asthma. Methodical Recommendations [Diagnosticheskoe znachenie limfotoksina u detey s atopicheskoy*

- bronkhial'noy astmoy. Metodicheskie rekomendatsii].* Tashkent; 1989. (in Russian)
6. Mouli V.P., Ananthakrishnan A.N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39 (2): 125–36.
7. Da Silva G.A. Celiac disease: effects on bone mineralization. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2003; 79 (4): 282–3.
8. Meyer D., Stavropoulos S., Diamond B., Shane E., Green P.H. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (1): 112–9.
9. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
10. Haworth C.S., Jones A.M., Adams J.E., Selby P.L., Webb A.K. Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (4): 233–6.
11. Lark R.K., Lester G.E., Ontjes D.A., Blackwood A.D., Hollis B.W., Hensler M.M. et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (3): 602–6.

Поступила 11.11.16

Принята к печати 29.11.16

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.194.125-074

Верлинский О.Ю.<sup>1</sup>, Жиленкова Ю.И.<sup>2</sup>, Козлов А.В.<sup>2</sup>, Бессмельцев С.С.<sup>3</sup>

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ВЫЯВЛЕНИЯ НОСИТЕЛЬСТВА БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

<sup>1</sup>Институт репродуктивной генетики, Чикаго, США;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», 191024, Санкт-Петербург

*В статье представлены результаты обследования 110 пациентов (57 мужчин, 53 женщины, в возрасте от 2 до 58 лет) с микроцитарными гипохромными анемиями. Использованный набор лабораторных маркеров, включающий гематологические параметры (MCV, индекс Менцера), биохимические (сывороточное железо, ферритин), данные электрофореза (Hb A2, Hb F) и молекулярно-генетического анализа (мутации бета-глобинового гена) позволили выявить и доказать носительство талассемии у 70 из 110 пациентов с микроцитарными анемиями. Предложенный набор маркеров можно использовать в скрининговых программах и для дифференциальной диагностики носителей бета-талассемии и пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА).*

К л ю ч е в ы е с л о в а: бета-талассемия; индекс Менцера; изоэлектрофокусирование; микроцитарные анемии.

**Для цитирования:** Верлинский О.Ю., Жиленкова Ю.И., Козлов А.В., Бессмельцев С.С. Лабораторные маркеры выявления носительства бета-талассемии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (3): 149-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-149-153>

Verlinsky O.Yu.<sup>1</sup>, Zhilenkova Yu.I.<sup>2</sup>, Kozlov A.V.<sup>2</sup>, Bessmeltsev S.S.<sup>3</sup>

THE LABORATORY MARKERS OF DETECTION OF BETA-THALASSEMIA CARRIAGE

<sup>1</sup>The institute of reproductive genetics, Chicago, USA

<sup>2</sup>The I.I. Mechnikov North-Western state medical university of Minzdrav of Russia, 191015 St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>The Russian research institute of hematology and transfusiology of the Federal medical biological agency of Russia, 191024 St. Petersburg, Russia

Для корреспонденции: Жиленкова Юлия Исмаиловна, аспирант каф. клин. лаб. диагностики СЗГМУ им. И.И. Мечникова; e-mail: [yuliaismailovna@mail.ru](mailto:yuliaismailovna@mail.ru)

*The article presents the results of examination of 110 patients (57 males and 53 females aged from 2 to 58 years) with microcytic hypochromic anemia. The kit of laboratory markers comprised hematological parameters (MCV, Mentzer Index), biochemical (serum iron, ferritin), electrophoresis data (Hb, A<sub>2</sub>, Hb F) and molecular genetic analysis data (mutations of beta-globin gene). The application of this kit permitted to detect and to prove carriage of thalassemia in 70 out of 110 patients with microcytic anemia. The proposed markers' kit can be applied in screening programs and in differential diagnostic of agents of beta-thalassemia and patients with iron-deficiency anemia.*

**Key words:** beta-thalassemia; Mentzer index; isoelectrofocusing; microcytic cells.

**For citation:** Verlinsky O.Yu., Zhilenkova Yu.I., Kozlov A.V., Bessmeltsev S.S. The laboratory markers of detection of beta-thalassemia carriage. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (3): 149-153. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-149-153>*

**For correspondence:** Zhilenkova Yu.I., post-graduate student of the chair of clinical laboratory diagnostic. e-mail: [yuliais@mailovna@mail.ru](mailto:yuliais@mailovna@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 19.07.2016  
Accepted 15.08.2016

Бета-талассемия – широко распространенное наследственное нарушение синтеза гемоглобина [1, 2]. По данным ВОЗ, около 1,5% населения Земли – носители бета-глобинового гена, ежегодно рождается не менее 40 000 детей с синдромом талассемии [3]. Талассемия широко распространена в районе так называемого малярийного пояса: в бассейне Средиземного моря, Ближнем Востоке, Закавказье, странах Юго-Восточной и Средней Азии [4, 5]. Активные миграционные процессы привели к распространению носительства бета-глобинового гена по всему миру, в том числе и в России, преимущественно за счет усиления миграционных потоков из Азербайджана, Грузии, Узбекистана и Таджикистана, где талассемия встречается наиболее часто [6, 7].

Гомозиготная форма бета-талассемии остается тяжелым заболеванием. Лечение талассемии и осложнений, связанных с заболеванием и его терапией, требует ресурсного обеспечения – как медицинского, так и финансового. Определенные трудности испытывают клиницисты при диагностике малых форм, сопровождающихся умеренной микроцитарной гипохромной анемией. Выявление пациентов с малыми формами бета-талассемии – важная задача, с точки зрения профилактики рождения детей, гомозиготных по аномальным глобиновым генам. Данная проблема во многих странах решается с помощью различных скрининговых программ, основанных на лабораторном обследовании пациентов групп риска с целью обнаружения носителей бета-глобинового гена [8, 9].

В России этой проблеме до настоящего времени не уделяли должного внимания, что создает трудности в дифференциальной диагностике микроцитарных гипохромных анемий и в ряде случаев ведет к неверной тактике терапии пациентов с малыми формами талассемий.

Цель работы – разработка лабораторных критериев для выявления носителей талассемии в группе пациентов с микроцитарными анемиями.

**Материал и методы.** В исследование были включены 110 пациентов различных возрастных групп (57 мужчин, 53 женщины, в возрасте от 2 до 58 лет, 16,4±1,2, медиана 12,5 лет), направленных на обследование и лечение в Детский консультативно-диагностический центр и Российской НИИ гематологии и трансфузиологии в Санкт-Петербурге с предварительным диагнозом «микроцитарная (MCV < 80 фл) гипохромная (MCH < 27 пг) анемия с Hb > 90 г/л».

Все пациенты постоянно проживали в Санкт-Петербурге, имели различный национальный состав: 40% составили пациенты из азербайджанских семей; 33,8% – из русских семей, которые (с их слов) не имели ни кавказских, ни средиземноморских корней; 11,3% – болгары, киприоты; 8,7% – дагестанцы; 6,2% – пациенты из смешанных семей (один из родителей русский, другой – выходец с Кавказа или Средиземноморья).

Использовали следующие параметры: 1) эритроцитарные (Sysmex XT-4000i, Япония) и индекс Менцера (RBC/Hb); 2) сывороточное железо и ферритин (Cobas 6000, Roche, Швейцария); 3) фракции гемоглобина (изоэлектрофокусирование (ИЭФ) на агарозе, система для электрофореза SAS1 и SAS2 HelenaBioSciences, Великобритания). Использовали «отрезные» значения (cutoff), рекомендованные производителем: Hb A<sub>2</sub> > 3,7%, HbF > 2%; 4) мутации бета-глобинового гена (метод обратной гибридизации продуктов мультиплекса ПЦР с олигонуклеотидными зондами, фиксированными на стрипах, тест-система β-Globin StripAssay Kit, ViennaLab Diagnostics, Австрия).

Материалом для исследования служила венозная кровь. Для гематологического исследования, электрофореза и молекулярно-генетического анализа кровь собирали в пробирки с K<sub>3</sub>ЭДТА в качестве антикоагулянта, для получения сыворотки – в пробирки с активатором свертывания (Vacuette, GreinerBio-One, Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows, 6.0. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ . Аналитические характеристики тестов проанализировали с использованием ROC-анализа (программа MedCalc Software, Belgium).

**Результаты.** По результатам электрофореза, показателей обмена железа и индекса Менцера (табл. 1, 2 и 3) пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 70 пациентов (37 мужчин, 33 женщины, возраст от 2 до 58 лет, 14,5±1,5, медиана 9 лет) с малой формой бета-талассемии. Группу сравнения образовали 40 пациентов с ЖДА (17 мужчин, 23 женщины, возраст от 2 до 54 лет, 16,3±2,15, медиана 13,5 лет).

Как следует из представленных в табл. 1 данных, в основной группе количество эритроцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), тогда как значения параметров MCV и MCH были ниже ( $p < 0,05$ ). Различия по показателям MCHC и RDW были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Сравнение аналитических характеристик основных эритроцитарных параметров и индекса Менцера (M) для дифференциальной диагностики малой формы бета-талассемии и ЖДА показало, что наибольшей чувствительностью обладает параметр MCV, а специфичностью – индекс Менцера. Значение LR(+) – способность положительных результатов этих тестов распознавать наличие заболевания – расценивалась как «отличная» для индекса Менцера = 34. Величина отношения правдоподобия LR(-) позволила расположить исследуемые тесты по способности отрицательного результата распознавать отсутствие заболевания и расценивалась как отличная для MCV = 0,03 (табл. 2).

Поскольку в обследованных нами группах присутство-

Таблица 1

Таблица 3

**Эритроцитарные параметры у пациентов основной и группы сравнения**

Параметры	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 40)	p
Hb, г/л	110±12	106±9	> 0,05
RBC, ×10 <sup>12</sup> /л	5,7±0,6	4,7±0,5	< 0,05
MCV, фл	58,9±5,6	70,8±4,7	< 0,05
MCH, пг	19,4±1,9	22,9±2,4	< 0,05
MCHC, г/л	329±11	324±26	> 0,05
RDW, %	17,3±2,1	16,8±2,2	> 0,05

**Концентрация сывороточного железа и ферритина у пациентов основной и группы сравнения**

Параметры	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 40)	p
Железо, мкмоль/л	17,8±5,2	7,4±3,6	< 0,05
Ферритин, нг/мл	40,2±23,6	6,4±4,1	< 0,05

Таблица 4

**Мутации, выявленные в образцах ДНК, выделенных из крови пациентов основной группы**

Мутация	Тип талассемии	Частота, %
Codon 8 (-AA)	β0	36
IVS 1.110 (G > A)	β+	26
Codon 5 (-CT)	β0	7
IVS 2.1 (G > A)	β0	6
IVS 2.745 (C > G)	β+	5
IVS 1.5 (G > C)	β+	5
IVS 1.6 (T > C)	β+	6
IVS 1.1 (G > A)	β0	4
Codon 8/9	β0	3
-101 (C > T)	β+	1
Мутация не выявлена	–	1
Всего...		100

вали пациенты с дефицитом железа, определяли концентрацию сывороточного железа и ферритина (табл. 3). Концентрация сывороточного железа оказалась достоверно ниже у пациентов с ЖДА (7,9±3,7 мкмоль/л, p < 0,01) и оставалась в пределах референтных значений у пациентов с малой бета-талассемией (17,9±5,7 мкмоль/л). В то же время у 11,5% пациентов основной группы данный показатель также оказался снижен. Концентрация ферритина в сыворотке крови у лиц группы сравнения была также достоверно ниже (7,1±0,6 нг/мл, p < 0,01), что свидетельствовало в пользу ЖДА, в то время как у пациентов основной группы она находилась в пределах нормы (42,2±23 нг/мл), и лишь у 2,7% была снижена.

У пациентов основной группы диагноз «талассемия» подтверждали с помощью ИЭФ (Hb A2 > 3,7% и/или Hb F > 2%): содержание Hb A2 колебалось от 4 до 7,9%, медиана – 5,1%; Hb F – от 7 до 12%, медиана – 9,9%). В группе сравнения при разделении фракций гемоглобина получены следующие данные: содержание Hb A колебалось в пределах от 97 до 98%, Hb A2 – от 1,7 до 3,5% (медиана 2,4%).

Для подтверждения носительства бета-талассемии проведен молекулярно-генетический анализ (табл. 4).

Как следует из табл. 4, на долю двух мутаций (Codon 8 (-AA) и IVS 1.110 (G > A)) приходится 62%, остальные 8 мутаций обнаружены у 37% больных. У 1 пациента с использованием данной тест-системы мутация не была выявлена.

**Обсуждение.** В последние годы носительство бета-талассемии в России существенно возросло и грозит превратиться в серьезную проблему для здравоохранения вследствие интенсификации миграционных потоков, увеличения доли носителей и рождения гомозиготного потомства [10].

В свое время признание важности данной проблемы в США и Европе повысило обеспокоенность органов здравоохранения, которые в кооперации с ВОЗ предприняли ряд важных шагов в реализации следующих направлений: 1) сбор и анализ эпидемиологической информации; 2) разработка стандартов и руководств для проведения лаборатор-

ных исследований; 3) выпуск национальных руководств по лечению талассемии; 4) создание обучающих программ для медицинских работников, больных, их родителей и сообщества в целом [11].

В рамках данных программ на лабораторию было возложено выполнение комплекса методов различной сложности, которые включали гематологические, биохимические, молекулярно-генетические. Существенных различий в структуре программ не наблюдали, отдельные детали были обусловлены популяционным и этническим составом определенного региона и частотой носительства бета-глобинового гена. Не последнюю роль играли и финансовые возможности системы здравоохранения [10, 11].

В регионах с высокой распространенностью талассемии в скрининговых программах на 1-м этапе предпочтительнее отдавали доступным лабораторным методам и расчету эритроцитарных индексов [12–14]. Недавние публикации показали, что интерес к ним не ослабевает, их продолжают использовать, однако ведут и поиск новых индексов и их сочетаний [15–17]. В регионах с низкой распространенностью бета-глобинового гена скрининг начинают, как правило, с выявления группы предполагаемых носителей путем сбора семейного анамнеза и оценки клинической картины, хотя далеко не всегда малые формы талассемии имеют выраженные клинические проявления [8, 18].

Для подтверждения талассемии у пациентов групп риска используют различные методы разделения фракций гемоглобина: электрофорез на носителях (ацетатцеллюлозе, агарозе), изоэлектрофокусирование (ИЭФ), капиллярный электрофорез (КЭ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) [19–21]. Разработка полностью автоматизированных систем на основе ИЭФ, КЭ и ВЭЖХ позволила шире использовать их в

Таблица 2

**Аналитические характеристики основных эритроцитарных параметров и индекса Менцера для разделения пациентов на группы**

Индексы	Площадь под кривой (AUC)	Отрезные значения (cutoff)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Отношение правдоподобий (LR)		p
					+LR	-LR	
MCV, фл	0,935	65,0	97,5	82,5	5,57	0,03	< 0,01
MCH, пг	0,882	20,1	90	77,5	4	0,13	< 0,01
Индекс М	0,951	11,4	85	97,5	34	0,15	< 0,01

лабораториях, заменив менее информативный электрофорез на ацетатцеллюлозной мембране в качестве скринингового метода первого ряда [19]. С их помощью удается проводить количественную оценку вариантов гемоглобина, в том числе и фракции  $A_2$  для  $\beta$ -талассемии. Выбор методологии и оборудования диктуется объемом рабочей нагрузки, типом исследуемого материала (жидкая кровь или «сухая капля»), чувствительностью и специфичностью метода, стоимостью аппаратуры и наличием квалифицированных кадров [8, 10, 12]. Во многих руководствах с целью минимизирования ошибок рекомендуют использовать не менее двух технологий, основанных на разных аналитических принципах. В частности, для более надежного определения фракции  $A_2$  в методических указаниях Британского комитета по стандартизации в гематологии (BCSH) рекомендуют сочетать ИЭФ и ВЭЖХ [8]. Совершенствование систем разделения гемоглобина на основе КЭ способствовало росту его популярности в качестве основного метода в первую очередь в европейских странах (Франция) и позволило уточнить референсные значения [22, 23].

В США и ряде европейских стран (Великобритания, Германия) для идентификации вариантов гемоглобина в последние годы широко используют метод масс-спектрометрии [24]. Несмотря на высокую разрешающую способность, метод не позволяет выявлять весь спектр значимых вариантов гемоглобина (в том числе и достаточно распространенных – HbD и C). В связи с этим он не способен полностью заменить электрофорез и ВЭЖХ [25].

Решающим аргументом для подтверждения носительства талассемии остается выявление талассемических мутаций [26]. К настоящему времени известно не менее 200 мутаций данного гена, и этот список постоянно пополняется [27].

Возможности направленного поиска мутаций способствует наличие данных о распространенности тех или иных молекулярных дефектов бета-глобинового гена в определенных регионах. В странах с высоким распространением талассемии спектр мутаций в целом изучен. Для некоторых стран (Азербайджан, Таджикистан и Китай) характерен достаточно широкий набор талассемических мутаций [28, 29]. В других странах (Кипр, Греция, Италия) у подавляющего большинства населения встречается 2–3 мутации [30].

В тех странах, где распространение талассемии связано в первую очередь с миграционными процессами (Россия, страны Восточной и Западной Европы), поиск наиболее часто встречающихся талассемических мутаций продолжается [6, 31].

В связи с увеличением доли носителей бета-талассемии в России и недостаточным знакомством практикующих врачей с данной проблемой, появилась потребность в разработке новых лабораторных подходов к выявлению пациентов с данной патологией.

Полученные нами данные (см. табл. 1–4) позволили предложить набор лабораторных маркеров, пригодных для использования, в том числе и в скрининговых программах, и разработать диагностический алгоритм, включающий несколько этапов.

Первый этап – выявление носителей бета-талассемии в группе пациентов с микроцитарной анемией на основе эритроцитарного параметра MCV, индекса Менцера (M) и показателей обмена железа. Использование MCV (<65 фл) в сочетании с индексом M (<11,5) позволило выявить из 70 пациентов 66 (94,3%), у которых диагноз «малая форма бета-талассемии» был подтвержден на последующих этапах. У оставшихся 4 пациентов из этой группы (5,7%) на фоне микроцитоза MCV < 80 фл и индекса M > 11,5 концентрация железа и ферритина в сыворотке находились в пределах референтных значений, что не позволило исклю-

чить их из группы риска лиц с подозрением на носительство талассемии.

У 11,5% больных с подтвержденной талассемией наблюдали снижение концентрации сывороточного железа и ферритина. Это указывает на возможность сочетания гемоглобинопатии и ЖДА, особенно у детей младшей возрастной группы. При этом необходимо учитывать, что в случаях тяжелой железодефицитной анемии у пациентов с талассемией уровень Hb A2 может быть снижен (снижение иногда достигает 0,5%) [32].

Второй этап – подтверждение диагноза «талассемия» у выявленных на первом этапе пациентов с использованием ИЭФ. Его результаты позволили подтвердить наличие бета-талассемии у 68 (97,1%) из 70 человек, у которых она выявлена ранее.

Третий этап – выявление мутации бета-глобинового гена для окончательного подтверждения носительства талассемии.

Ввиду недостаточной изученности спектра талассемических мутаций в различных регионах России мы остановили выбор на тест-системе, которая позволяет одновременно охватить 22 мутации бета-глобинового гена, характерных для региона Средиземноморья (Med): – 101 (C > T); – 87 (C > G); – 30 (T > A); Codon 5 (-CT); Codon 6 (G > A) HbC; Codon 6 (A > T) HbS; Codon 6 (-A); Codon 8 (-AA); Codon 8/9 (+G); Codon 15 (TGG > TGA); Codon 27 (G > T); IVS1-1 (G > A); IVS1-5 (G > C); IVS1-6 (T > C); IVS1-110 (G > A); IVS1-116 (T > G); IVS1-130 (G > C); Codon 39 (C > T); Codon 44 (-C); IVS2-1 (G > A); IVS2-745 (C > G); IVS2-848 (C > A).

Наличие мутации бета-глобинового гена в основной группе было выявлено у 69 (98,6%) пациентов из 70. Все-го обнаружено 10 вариантов талассемических мутаций. Среди них: Codon 8 (-AA) – 38% (занимает 1-е место по частоте в Азербайджане) и IVS 1.110 (G > A) – 27% (наиболее частая мутация у народов Средиземноморья) [28, 29]. Остальные мутации: Codon 5 (-CT), IVS 2.1 (G > A), IVS 2.745 (C > G), IVS 1.5 (G > C), IVS 1.6 (T > C), IVS 1.1 (G > A), Codon 8/9 и -101 (C > T) – обнаружены у 37% пациентов.

**Заключение.** Таким образом, использованный нами комплексный подход, включающий учет гематологических, биохимических лабораторных маркеров, результаты электрофореза и молекулярно-генетического анализа, позволил установить носительство бета-талассемии у 70 пациентов в группе микроцитарных анемий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–3, 5, 8–20, 23–24, 30–32 см. REFERENCES)

- Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактика. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (5): 2–74.
- Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогонова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009; 87 (4): 46–50.
- Жиленкова Ю.И., Пшеничная К.И., Ивашикина Т.М. Распространенность гемоглобинопатий среди детей Санкт-Петербурга. *Медицинский алфавит*. 2015; 1 (2): 29–31.
- Верлинский О.Ю., Жиленкова Ю.И., Бессмельцев С.С., Козлов А.В. Использование электрофореза на агарозе в диагностике различных типов гемоглобинопатий. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова*. 2016; 8 (1): 22–6.
- Комарова И.Н. Современные подходы к лабораторной диагностике гемоглобинопатий. *Детская больница*. 2009; (3): 38–41.

29. Абдулалимов Э.Р., Асадов Ч.Д., Мамедова Т.А., Кафарова С.Н., Кулиева Е.Д. Сравнительная характеристика двух методов выявления мутаций бета-глобинового гена. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (1): 56–9.

## REFERENCES

1. Cao A., Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet. Med.* 2010; 12 (2): 61–76.
2. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115 (22): 4331–6.
3. Modell B., Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull. World Health Organ.* 2008; 86 (6): 480–7.
4. Tokarev Yu.N. Haemoglobinopathies: geographic distribution, etio-pathogenesis, diagnostics, principles of treatment and prevention. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1998; 70 (5): 2–74. (in Russian)
5. Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 11.
6. Lokhmatova M.E., Smetanina N.S., Finogenova N.A. Epidemiology of haemoglobinopathies in Moscow. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2009; 87 (4): 46–50. (in Russian)
7. Zhilenkova Yu.I., Pshenichnaya K.I., Ivashikina T.M. Prevalence of haemoglobinopathies among children in St. Petersburg, Russia. *Meditsinskiy alfavit*. 2015; 1 (2): 29–31. (in Russian)
8. Ryan K., Bain B.J., Worthington D., James J., Plews D., Mason A. et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br. J. Haematol.* 2010; 149 (1): 35–49.
9. Cousens N., Gaff C. Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18 (10): 1077–83.
10. Old J., Galanello R., Eleftheriou A. *Prevention of Thalassaemia and other Haemoglobin Disorders*. 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2013.
11. Cappellini M.D., Cohen A., Eleftheriou APh, Piga A., Porter J, Tahaer A. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]*. 2nd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/>.
12. Alkindi S., Pathare A., Al-Madhani A., Al-Haddabi H., Al-Abri Q., Gravell D. et al. Neonatal Screening Mean haemoglobin Ali red cell indices in cord blood from Omani neonates. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2011; 11 (4): 462–9.
13. Rahim F., Ahadi R. Thalassaemia and Haemoglobin Disorders in the Khuzestan Province of Iran. *J. Clin. Diagn. Res.* 2008; 2 (3): 820–6.
14. Karnpean R., Pansuwan A., Fucharoen G., Fucharoen S. Evaluation of the URIT-2900 automated hematology analyzer for screening of thalassemia and hemoglobinopathies in Southeast Asian populations. *Clin. Biochem.* 2011; 44 (10-11): 889–93.
15. Bordbar E., Taghipour M., Zucconi B. Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between  $\beta$ -Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015; 7 (1): e2015022.
16. Sehgal K., Mansukhani P., Dadu T., Irani M., Khodajji S. Sehgal index: A new index and its comparison with other complete blood count-based indices for screening of beta thalassemia trait in a tertiary care hospital. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2015; 58 (3): 310–5.
17. Schoorl M., Schoorl M., van Pelt J., Bartels P.C. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination. *Hematol. Rep.* 2015; 7 (2): 5843.
18. Langlois S., Ford J.C., Chitayat D., Chitayat D., Désilets V.A., Farrell S.A. et al. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. *Joint SOGC-CCMG Clinical Practice Guideline*. 2008; (218): 950-9. Available at: <https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui218CPG0810.pdf>.
19. Bain B.J. *Haemoglobinopathy Diagnosis*. United Kingdom: Blackwell Publishing; 2012.
20. Khera R., Singh T., Khuana N., Gupta N., Dubey A.P. HPLC in characterization of hemoglobin profile in thalassemia syndromes and hemoglobinopathies: a clinicohematological correlation. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2015; 31 (1): 110–5.
21. Verlinskiy O.Yu., Zhilenkova Yu.I., Bessmel'tsev S.S., Kozlov A.V. Use of the agarose electrophoresis in the diagnosis of different types of hemoglobinopathies. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova*. 2016; 8 (1): 22–6. (in Russian)
22. Komarova I.N. Modern approaches to laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. *Detskaya bol'nitsa*. 2009; (3): 38–41. (in Russian)
23. Brants A. Detection of hemoglobinopathies and thalassemias using automated separation systems. *MLO Med Lab Obs.* 2014; 46 (1): 24–6.
24. Traeger-Synodinos J., Hartevelde C.L. Advances in technologies for screening and diagnosis of hemoglobinopathies. *Biomark. Med.* 2014; 8 (1): 119–31.
25. Kleinert P., Schmid M., Zurbriggen K., Speer O., Schmutz M., Roschitzki B. et al. Mass spectrometry: a tool for enhanced detection of hemoglobin variants. *Clin. Chem.* 2008; 54 (1): 69–76.
26. Kutlar A., Sickle Cell Center, Georgia Health Sciences University, USA. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. In: *XXXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi (Turkish)*. Antalya; 2012: 107–11.
27. Kuliev A., Rechitsky S., Verlinsky O. *Atlas of Preimplantation Genetic Diagnosis*. 3rd ed. Chicago, Illinois, USA: CRC Press; 2014.
28. Old J., Henderson S. Molecular diagnostics for haemoglobinopathies. *Expert Opin Med. Diagn.* 2010; 4 (3): 225–40.
29. Abdalalimov E.R., Asadov Ch.D., Mamedova T.A., Kafarova S.N., Kulieva E.D. The comparative characteristic of two methods of detection of mutations of betaglobin gene. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (1): 56–9. (in Russian)
30. Bozkurt G. Results from the north Cyprus thalassemia prevention program. *Hemoglobin*. 2007; 31 (2): 257–64.
31. Divoka M., Partschova M., Kucerova J., Mojzickova R., Cermak J., Pospisilova D. Molecular Characterization of  $\beta$ -Thalassemia in the Czech and Slovak Populations: Mediterranean, Asian and Unique Mutations. *Hemoglobin*. 2016; 40 (3): 156–62.
32. Arshad M., Ahmed S., Ali N. Effect of Iron Deficiency on the Phenotype of  $\beta$ -Thalassaemia Trait. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016; 26 (3): 230–1.

Поступила 19.07.16  
Принята к печати 15.08.16