

УДК 616.155.194.125(477)

**О.І. Дорош¹, І.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2}, Л.П. Середич¹, Г.В. Макух³,
А.М. Мих¹, Р.С. Поліщук¹, О.О. Трояновська^{1,2},
Л.Я. Дубей², З.В. Вовк⁴, Н.М. Фоменко⁴**

Таласемія в Україні: міф чи рідкісна патологія?

¹ КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

³ ДУ Інститут спадкової патології НАМН України «ІСП НАМНУ», м. Львів, Україна

⁴ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.7(79):79-83; doi 10.15574/SP.2016.79.79

Наведено два випадки β-таласемії у дітей з Прикарпатського регіону. Характерним синдромом у обох хворих була мікроцитарна гіпохромна анемія середнього стану важкості. В одному випадку обоє батьків є носіями різних мутацій β-таласемії, у другому — лише мати.

Ключові слова: таласемія, діти, генетичні мутації.

Таласемії — це група захворювань, які виникають внаслідок вродженого патологічного синтезу гемоглобіну. Дефект полягає у зменшенні продукування одного чи декількох глобінових ланцюгів α (при α-таласемії) чи β (при β-таласемії) або ж повній їх відсутності. Причому молекулярна структура глобінових ланцюгів при цьому не порушується [5,14].

Альфа-таласемію спричиняє делеція одного з генів 11-ї хромосоми. β-таласемія, яка зустрічається частіше, виникає внаслідок спадкових мутацій у гені HBB, локалізованому на 16-й хромосомі [7]. Важкість клінічних проявів при цій патології корелює із типом мутацій та, відповідно, ступенем дисбалансу глобінових ланцюгів. Залежно від рівня зниження синтезу β-глобінових ланцюгів виділяють цілу низку нозологій, які різняться фенотиповими проявами та важкістю перебігу захворювання (табл.) [15,19,21].

Таким чином, молекулярно-генетичний аналіз гена HBB є важливим для верифікації діагнозу та прогнозування клінічного перебігу захворювання. Значна кількість (понад 100) та гетерогенність мутацій, які були описані в межах гена HBB, ускладнює генетичну діагностику. Різні протоколи передбачають дослідження найбільш поширених для даної популяції мутацій гена HBB, і часто доцільним є проведення повного секвенування гена. Частота розповсюдження різних типів мутацій гена HBB, як і поширеність гетерозиготного носійства мутацій гена, в Україні невідома.

Існує також група синдромів, що за клінічним перебігом подібні до великої β-таласемії, які називають проміжною таласемією [2,14]. Генетичною її особливістю є наявність комбінації «слабких» β-таласемічних мутацій, а іноді β-мутація виступає у сполученні з α-мутацією. У таких хворих, як правило, значення гемоглобіну коливається на рівні 60–70 г/л без гемотрансфузійної підтримки. Функція еритроцитів при проміжній таласемії знижена внаслідок переважання фракції гемоглобіну F (HbF), який погано переносить кисень. Як і при великій β-таласемії, внаслідок інтенсивної проліферації кісткової мозку у цих хворих розвиваються псевдопухлини [6,9,12,18]. Порівняно з хворобою Кулі потреба у гемотрансфузіях у пацієнтів з проміжною таласемією виникає пізніше.

Хоча таласемічні синдроми можуть зустрічатися у всіх етнічних групах, найчастіше їх діагностують у вихідців із Середземноморського басейну, Африки, Близького Сходу, Південної та Південно-Східної Азії, Південного Китаю та островів Тихого океану. Вогнища таласемії є і в Азербайджані, в рівнинних районах якого гетерозиготна β-таласемія зустрічається у 7–10% населення. Внаслідок інтенсивної міграції населення захворювання реєструється практично в усіх регіонах планети. За даними літератури, щороку у світі народжується близько 100 000 дітей із важкими формами таласемії [14].

Залежно від ступеня пригнічення синтезу β-ланцюгів розрізняють β-таласемію плюс (зі зменшеною кількістю β-ланцюгів) та β-таласемію мінус (із відсутністю β-ланцюгів) [21].

При β-таласемії інтенсивно продукуються еритроцити, у яких накопичуються ланцюги α, що є причиною посиленого руйнування цих клітин у кістковому мозку, а ретикулоцитів та еритроцитів периферійної крові — у селезінці. Таким чином, у хворого розвивається анемія. Додатковим фактором тканинної гіпоксії при β-таласемії є підвищений вміст фетального гемоглобіну F в еритроцитах хворого.

Основним проявом таласемії є гіпохромна мікроцитарна гіперрегенераторна анемія з характерними морфологічними особливостями еритроцитів, тими як гіпохромія, мікроцитоз, базофільна пунктація, у периферійній крові виявляють мішенеподібні еритроцити та ядровмісні клітини — попередники еритроїдного ряду.

Таблиця

Захворювання, зумовлені мутаціями гена HBB (β-глобіну)

Ген, локалізація	Фенотип	ОМІМ
HBB11p15.4	Delta-betathalassaemia	141749
	Thalassemias, beta-(BT) intermedia	613985
	Beta-thalassaemia (BT) major	613985
	Erythremias, beta-	141900
	Heinzbodyanemias, beta-	140700
	Hereditary persistence of fetal hemoglobin	141749
	Methemoglobinemias, beta-	141900
	Sicklecellanemia	603903
	Thalassemia-beta, dominant inclusion-body	603902
	{Malaria, resistanceto}	611162

Доречно нагадати, що таласемія є найчастішою спадковою причиною мікроцитозу, а залізодефіцитна анемія – набутого [13].

Внаслідок підвищеного розпаду клітин еритроциту у хворих відмічається підвищення рівня білірубину за рахунок непрямой його фракції, а також лактатдегідрогенази та сироваткового заліза.

Таласемія може перебігати у важкій (гомозиготна велика β -таласемія, або хвороба Кулі) чи легкій формі (гетерозиготна мала β -таласемія). Велика β -таласемія характеризується розвитком гіпохромної мікrocитарної анемії важкого ступеня вже у перші роки життя дитини із формуванням гемотрансфузійної залежності, внаслідок чого розвивається гемосидероз внутрішніх органів з характерними клінічними ознаками (гепатоспленомегалія, цукровий діабет внаслідок фіброзу підшлункової залози) [3,4]. Неefективний еритропоез спричиняє у цих хворих характерні деформації скелету: гіпертрофію нижньої щелепи з порушенням прикусу, баштоподібний череп, остеопороз, відставання у фізичному розвитку [6,8,9,12].

Гетерозиготна мала β -таласемія може перебігати безсимптомно або ж проявлятися легкою чи середньоважкою анемією з характерним мікроцитозом, гіпохромією та водночас дещо підвищеним або нормальним вмістом заліза у крові.

Діагностика таласемії включає вивчення сімейного анамнезу, етнічного походження, наявності характерних ознак гіпохромної мікrocитарної анемії з мішенеподібними еритроцитами за відсутності дефіциту заліза. Проводять також визначення рівнів фетального гемоглобіну F і гемоглобіну A2 та дослідження специфічних генних мутацій.

Хоча Україна не належить до регіонів, де часто реєструють таласемічні синдроми, наш клінічний досвід діагностики двох випадків гетерозиготної β -таласемії у жителів Прикарпаття впродовж одного року виправдовує прискіпливий пошук етіологічних чинників у кожному випадку гіпохромної мікrocитарної анемії у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Опис клінічного випадку 1. У гематологічний стаціонар КЗЛОР ЗУСДМЦ госпіталізована тринадцятимісячна дівчинка із сім'ї львів'ян, народжена від 4-ї доношеної вагітності, других пологів (дві попередні вагітності завершилися викиднями) з масою тіла при народженні 3000 грамів. Росла та розвивалася відповідно до вікових норм. Впродовж першого року життя перебувала на грудному вигодовуванні зі своєчасним введенням належного догодовування. Спадковий анамнез: у матері та шестирічного брата хворої діагностована гіпохромна мікrocитарна анемія. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Анемію у дівчинки вперше діагностували у віці 11 місяців після перенесеної інфекції сечовивідних шляхів.

За даними гемограми виявлено гіпохромну мікrocитарну анемію середньоважкого ступеня, яку розцінено як залізодефіцитну та призначено пероральну форму препарату заліза (актиферин у краплях у віковій дозі). Оскільки після трьох тижнів лікування росту гемоглобіну не спостерігалось, додатково призначено фолієву кислоту. Проте показники гемограми не покращалися, у зв'язку з чим дівчинка була госпіталізована у гематологічний стаціонар для діагностичного пошуку та лікування.

Об'єктивно при поступленні: шкірні покриви бліді, субіктеричні. Склери іктеричні. Периферичні лімфовузли не збільшені. Наявні стигми дизембріогенезу: широке перенісся, епікант, монголоїдний розріз очей. Печінка +1,0 см з-під краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

Психомоторний розвиток відповідає віковим нормам. Маса тіла 11 кг, ріст 73,5 см.

У гемограмі: еритроцити (Er) – 4,84 Т/л, гемоглобін (Гб) – 87 г/л, середній об'єм еритроцитів (MCV) – 60,3 fL, нормоцити – 10 на 100 лейкоцитів, ретикулоцити (Рт) – 50%, лейкоцити (Л) – 22,5 Г/л, лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли (п) – 1%, сегментоядерні нейтрофіли (с) – 5%, лімфоцити (л) – 84%, моноцити (м) – 5%, тромбоцити (Тр) – 455 Г/л, ШОЕ – 15 мм/год. Морфологія еритроцитів: виразна гіпохромія та анізоцитоз за рахунок мікроцитів, зустрічалися макро- та мегалоформи еритроцитів, виразний пойкилоцитоз (мішенеподібні еритроцити у помірній кількості, поодинокі еритроцити з базофільною пунктацією), поліхроматофілія. Знижена осмотична резистентність еритроцитів: мінімальна – 0,52%, максимальна – 0,25%.

У біохімічних показниках крові виявлено близький до верхньої межі норми рівень сироваткового заліза (25,8 мкмоль/л), підвищення рівня загального білірубину до 46,5 мкмоль/л за рахунок непрямой фракції (прямий білірубін – 7,1 мкмоль/л), лактатдегідрогеназа (ЛДГ) 512,0 МО/л (норма 120,0–248,0); показники феритину, вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти були в межах вікової норми. Пряма проба Кумбса слабо позитивна, у титрі – 1:2.

На рентгенографії органів грудної клітки легеневої поля без патологічних тіней, корені структурні, синуси вільні. Серце розширене в поперечнику. Краніограма – патологічних змін не виявлено. Сонографічним дослідженням черева патології не виявлено.

Мієлограма: еритропоез: еритробласти – 1,0%, монобласти базофільні – 9,0%, поліхроматофільні – 14,8%, оксифільні – 51,0%, лімфоцити – 11,4%, промієлоцити – 0,2%, мієлоцити – 4,8%, метамієлоцити (мтмі) – 3,2%, п – 0,6%, с – 1,6%, е – 0,8%, моноцити – 0,6%, бласти – 1,0%.

Препарати гіперцелюлярні за рахунок розширеного еритрона, представленого переважно оксифільними еритрокаріоцитами. Спостерігається незначний дизеритропоез (поодинокі двоядерні, поодинокі гантелеподібні форми). У мієлоїдному паростку – підвищення індексу дозрівання за рахунок низького вмісту зрілих форм. Достатня кількість мегакаріоцитів, які відшнуровують тромбоцити.

На підставі клінічних даних та лабораторних обстежень заперечено діагноз залізодефіцитної анемії, а на підставі наявної у дитини гіпохромної мікrocитарної анемії з мішенеподібними еритроцитами запідозрено таласемічний синдром.

Біохімічні та генетичні дослідження обох випадків таласемії здійснено на базі Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology «Georgi D. Efremov» MACEDONIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS, де у пацієнтів та їхніх батьків проведено дослідження фракцій різних типів глобінів методом вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC).

У першому клінічному випадку у дитини виявлено зміни у співвідношенні глобінів: високий рівень HbF (86,0) за відсутності HbA1C та різкого зниження фракції HbA0 (6,9). Надалі усім членам родини проведено молекулярно-генетичний аналіз поширених мутацій у гені гемоглобіну β gene методом SNaPShot (с.93–21G>A, с.92+1G>A, с.92+6T>C, с.316–106C>G, с.118C>T, с.17_18delCT, с.19G>A, с.25_26delAA) та протяжних делецій/триплікацій гена глобіну. Показано, що пробанд є компаунд-гетерозиготою за мутаціями с.25_26delAA та с.93–21G> A гена HBB, тобто мутації присутні в обох

алелях гена. Такий генотип асоціюється з Beta-thalassemia (BT) major, що узгоджується з клінічною картиною захворювання та даними аналізу глобінів.

Дослідження виявило успадкування виявлених мутацій від батька та матері, тобто обоє батьків є гетерозиготними носіями мутацій гена, які не мають клінічних проявів таласемії. У цій родині можлива допологова діагностика молекулярно-генетичними методами при наступних вагітностях.

Впродовж півторарічного спостереження дитина потребувала одноразового переливання еритроконцентрату, показники гемоглобіну у неї коливаються в межах 78–98 г/л. Дівчинка росте та розвивається відповідно до віку.

Від обстеження другої дитини в сім'ї батьки відмовилися.

Опис клінічного випадку 2. П'ятирічна дівчинка, жителька м. Івано-Франківська, народилася від 2-ї доношеної вагітності від матері з хронічною анемією нез'ясованого генезу (під час вагітності анемія у матері поглибилася, що вимагало гемотранфузійної корекції відразу після пологів). Дитина росла та розвивалась згідно з віковими нормами.

Зі слів матері, анемія у дівчинки спостерігалася з тримісячного віку, а збільшення селезінки вперше задокументовано лікарем у чотирирічному віці.

На консультацію до гематолога у КЗЛОП ЗУСДМЦ дівчинка звернулася після стаціонарного обстеження за місцем проживання, де виконано великий спектр обстежень, проте етіологічного чинника анемії не встановлено.

Об'єктивно: шкірні покриви бліді, субіктеричні. Склеры субіктеричні. Периферійна мікрополіаденопатія. Печінка +0,5 см з-під краю реберної дуги, селезінка пальпується по краю реберної дуги. Фізичний та психоемоційний розвиток дитини відповідає віковим нормам.

У гемограмі: Ер — 3,79 Т/л, Гб — 69 г/л, MCV — 61,9fL, нормоцити 1 на 100 лейкоцитів, Рт — 50%, Л — 4,4 Г/л, лейкоцитарна формула: базофільні нейтрофіли — 1%, е — 2%, мтмц — 1%, п — 1%, с — 57%, л — 31%, м — 7%, Тр — 327 Г/л, ШОЕ — 3 мм/год. Морфологія еритроцитів: виражена гіпохромія, мікроцитоз, мішенеподібні та краплеподібні еритроцити. Знижена осмотична резистентність еритроцитів: мінімальна — 0,65%, максимальна — 0,40%.

У біохімічному дослідженні крові: децю знижений рівень сироваткового заліза — 8,7 мкмоль/л, підвищення рівня загального білірубіну за рахунок непрямой фракції — 32,0 мкмоль/л, прямий білірубін — 7,0 мкмоль/л, підвищення ЛДГ — до 350,0 МО/л (N 120,0–248,0). Показники феритину, вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти були в межах норми. Сонографічне дослідження внутрішніх органів, щитовидної залози та вилочкової залози патології не виявило.

Як і в попередньому випадку, на підставі наявної у дитини гіпохромної мікроцитарної анемії з мішенеподібними еритроцитами було запідозрено таласемію.

У родині хворої дитини дослідження фракцій різних типів глобінів методом вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC) не виявило значних відхилень у співвідношенні глобінів. Наступне пряме секвенування гена β-глобіну (HBB) та аналіз протяжних делецій/триплікацій виявило у пробанда мутацію с.364 G>T гена β-таласемії (традиційна назва Cd121G>T) у гетерозиготному стані. Такий генотип асоціюється із Delta-beta thalassemia (thalassemia minor), що успадковується за домінантним типом, і для виникнення клінічних проявів достатньо однієї зміненої копії гена. Слід зазначити, що дану мутацію дівчинка успадкувала від матері, у якої спостері-

гаються клінічні прояви хвороби (середньоважка мікроцитарна анемія та помірна спленомегалія).

Стан дівчинки впродовж семимісячного терміну спостереження за нею після встановлення діагнозу малої β-таласемії стабільний, утримуються прояви середньоважкої анемії, потреби в переливанні еритромаси не було.

Діагностування обох випадків відбулося впродовж одного календарного року.

Результати дослідження та їх обговорення

Бета-таласемії — гетерогенна група захворювань, причиною яких є спадкові мутації у гені HBB (β-γξα'νσ), які зумовлюють зменшення або відсутність синтезу β-глобіну [21]. Ці аномалії клінічно проявляються хронічною мікроцитарною гіпохромною анемією різного ступеня важкості, яка у переважній більшості хворих супроводжується збільшенням селезінки, а також періодичними гемолітичними кризами.

Підсумовуючи обстеження двох наших хворих, слід підкреслити, що у першому клінічному випадку ми діагностували велику β-таласемію, при якій дівчинка успадкувала дві різні β-мутації від батька та матері, а в другому випадку виявлена гетерозиготна мала β-таласемія. Відповідно, прогноз у другої дівчинки є сприятливішим порівняно з дитиною, хворою на велику β-таласемію.

Для гетерозиготної малої β-таласемії притаманне підвищення вмісту A₂(HbA₂) фракції гемоглобіну (2,0–6,0%), що підтверджують результати виконаних нами досліджень [14]. У понад 90,0% осіб-носіїв ознак β-таласемії відзначається підвищення рівня HbF до 3,4–7,0%, що має діагностичне значення, а при проміжній таласемії частка HbF перевищує 50%, що і продемонструвало обстеження наших хворих [14,19].

Хоча поширеність таласемічних синдромів характерна для певних регіонів земної кулі (Середземномор'я, Близький Схід, азійські країни) із тропічним та субтропічним кліматом, велика міграція населення у всьому світі сприяє поширенню спадкових гемоглобінопатій на інші території, зокрема і в Україну. Слід пам'ятати також і про можливість спорадичних мутацій, притаманних таласемічним синдромам.

Зі зростанням за останні три десятиліття кількості азійських мігрантів у багатьох країнах набирає актуальності питання впровадження скринінгових обстежень на наявність гемоглобінопатії у новонароджених із азійських етнічних груп, що сприяло б ранній діагностиці, налагодженню оптимального режиму спостереження та адекватного лікування цієї категорії хворих і дало змогу прогнозувати ускладнення та запобігати їм [1,11,17,20].

У регіонах, де таласемічні синдроми є рідкістю, можливі помилки у діагностиці. Зазвичай гіпохромну мікроцитарну анемію в Україні трактують як залізодефіцитну. Це виправдано з огляду на те, що дефіцит заліза, широко розповсюджений як серед дитячого, так і серед дорослого жіночого населення в Україні, є найчастішою набутою причиною мікроцитарної анемії. Таласемія ж, рідкісна на наших теренах, є найчастішою спадковою причиною мікроцитарної анемії. Таким чином, у кожному випадку гіпохромної мікроцитарної анемії слід дотримуватися загальноприйнятих принципів діагностики анемії з визначенням кількості ретикулоцитів, яка є в межах норми при залізодефіцитній анемії та підвищена при таласемії, вивчення морфології еритроцитів (анулоцити при залізодефіцитній анемії та мішенеподібні еритроцити при таласемії, часто з наявністю нормоцитів у периферичній крові) та визначення сироваткового заліза.

Щодо останнього, то дефіцит заліза може спостерігатися і у частини хворих на таласемію [10,13].

Саме такий підхід до діагностики і спонукав нас у представлених двох клінічних випадках розширити коло обстежень, виконавши ряд біохімічних досліджень на підтвердження гемолітичного характеру анемії (виявлення у хворих непрямої білірубінемії, підвищення ЛДГ) та молекулярно-генетичних обстежень для з'ясування спадкового характеру захворювання.

Вищезазначені методи дослідження, за винятком молекулярно-генетичних, є доступними для більшості медичних закладів України. Тож уміле застосування та правильне трактування результатів обстежень дозволяє уникнути діагностичних та лікувальних помилок, як у випадку феротерапії у хворого з таласемією, коли організм зазвичай переобтяжений залізом. При підозрі на таласемічний синдром слід виконати електрофоретичне дослідження гемоглобіну та молекулярно-генетичне обстеження для встановлення можливих мутацій у генах, які відповідають за синтез глобінових ланцюгів [14]. Ці дослідження є недоступними для пересічного хворого в Україні, тому у випадку з нашими пацієнтами ми співпрацювали з колегами з ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ» м. Львова, які з біологічного матеріалу виділили ДНК та надіслали його для дослідження у Центр генетичних досліджень м. Скоп'є, Македонія. При підозрі на таласемічний синдром доцільно проводити обстеження всієї сім'ї для визначення носія хвороби та типу мутації, наявних у членів родини [14]. Гетерозиготна таласемія має важливе значення для генетичного консультування. У жінок, безсимптомних носіїв β -таласемії, під час вагіт-

ності може розвинути симптомна анемія з потребою гемотрансфузійної її корекції, що й відбулося з матір'ю дівчинки в нашому другому клінічному випадку.

Молекулярно-генетичні дослідження першої сім'ї виявили рідкісну для нашої популяції населення ситуацію, коли обоє батьків є носіями різних мутацій гена β -глобіну НВВ, а донька успадкувала відразу обидві, набувши, таким чином, велику β -таласемію, перебіг якої у багатьох випадках є важким та вимагає гемотрансфузій. Тому ця дитина потребуватиме особливої уваги та постійного спостереження. У другій дівчинки носієм гена β -таласемії була мати, яка передала його своїй доньці. Такий варіант хвороби у більшості джерел описують як прогностично сприятливий, у якому крім помірної анемії та незначного збільшення селезінки і/або печінки, особливих відхилень не фіксується [16,22].

Висновки

1. Таласемія є рідкісною причиною мікроцитарної гіпохромної анемії в Україні, проте з посиленням міграційних процесів імовірність виявлення таласемії на територіях, яким ця патологія не притаманна, зростає.

2. У випадках виявлення мікроцитарної гіпохромної анемії, не пов'язаної з дефіцитом заліза, передусім слід провести диференційну діагностику з гемоглобінопатіями, зокрема таласемією.

3. Надійним діагностичним методом при таласемії є генетичне дослідження специфічних мутацій та встановлення генотипу та фенотипу захворювання, що дозволить обрати оптимальну тактику лікування та спрогнозувати перебіг хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. A Simple, Rapid, and Highly Sensitive Electrochemical DNA Sensor for the Detection of α - and β -Thalassemia in China / Chen P. Q., Liang Q. N., Huang T. S. [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2016. — Vol. 30 (5). — P. 719—726.
2. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia / Musallam K. M., Cappellini M. D., Wood J. C. [et al.] // *Haematologica.* — 2011. — Vol. 96 (11). — P. 1605—1612.
3. Endocrinopathies in beta-thalassemia major. Prevalence, risk factors, and age at diagnosis in Northwest Saudi Arabia / Habeb A. M., Al-Hawsawi Z. M., Morsy M. M. [et al.] // *Saudi Med. J.* — 2013. — Vol. 34 (1). — P. 67—73.
4. Endocrinopathies in Turkish children with Beta thalassemia major: results from a single center study / Isik P., Yarali N., Tavil B. [et al.] // *Pediatr Hematol Oncol.* — 2014. — Vol. 31 (7). — P. 607—615.
5. Evaluation of Alpha-Thalassemia Mutations in Cases with Hypochromic Microcytic Anemia: The Istanbul Perspective / Karakas Z., Koc B., Temurhan S. [et al.] // *Turk. J. Haematol.* — 2015. — Vol. 32 (4). — P. 344—350.
6. Extramedullary hematopoiesis: a rare occurrence in the sinonasal tract / Bizzoni A., Lombardi D., Maroldi R. [et al.] // *Auris. Nasus. Larynx.* — 2010. — Vol. 37 (2). — P. 233—237.
7. Galanello R. Gene test review. Alpha-thalassemia / R. Galanello, A. Cao // *Genet Med.* — 2011. — Vol. 13 (2). — P. 83—88.
8. Haidar R. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major / R. Haidar, K. M. Musallam, A. T. Taher // *Bone.* — 2011. — Vol. 48 (3). — P. 425—432.
9. Haidar R. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia / R. Haidar, H. Mhaidli, A. T. Taher // *European Spine Journal.* — 2010. — Vol. 19 (6). — P. 871—878.
10. Hoffmann J. J. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a reply / J. J. Hoffmann, E. Urrechaga, U. Aguirre // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2016. — Vol. 54 (4). — P. 1883—1894.
11. Hoppe C. C. Newborn screening for hemoglobin disorders / C. C. Hoppe // *Hemoglobin.* — 2011. — Vol. 35 (5—6). — P. 556—564.
12. Inflammatory pseudotumor of the maxillary sinus in a 15-year-old boy / Maldjian J. A., Norton K. I., Groisman G. M., Som P. M. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 1994. — Vol. 15 (4). — P. 784—786.
13. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children / Sansiviero M. T., Mazza G. A., Pullano M. N. [et al.] // *Minerva Pediatr.* — 2016. — Vol. 68 (1). — P. 1—4.
14. Laboratory diagnosis of thalassemia / Brancaloni V., Di Piero E., Motta I., Cappellini M. D. // *Int. J. Lab. Hematol.* — 2016. — Vol. 16. — P. 1—9.
15. Mutations in the general transcription factor TFIIB result in beta-thalassaemia in individuals with trichothiodystrophy / Viprakasit V., Gibbons R. J., Broughton B. C. [et al.] // *Hum Mol Genet.* — 2001. — Vol. 10 (24). — P. 2797—2802.
16. Non-transfusion-dependent thalassemias / Musallam K. M., Rivella S., Vichinsky E., Rachmilewitz E. A. // *Haematologica.* — 2013. — Vol. 98 (6). — P. 833—844.
17. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Tunisia: an 18 years of experience / Ouali F., Siala H., Bibi A. [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* — 2016. — Vol. 38 (3). — P. 223—232.
18. Pseudotumor extramedullary hematopoiesis. Report of 3 cases and review of the literature / Ben Rejeb A., Haouala H., Ben Hammadi F. [et al.] // *Ann Pathol.* — 1992. — Vol. 12 (3). — P. 183—187.
19. Somatic deletion of the normal beta-globin gene leading to thalassaemia intermedia in heterozygous beta-thalassaemic patients /

- Galanello R., Perseu L., Perra C. [et al.] // Br. J. Haematol. — 2004. — Vol. 127 (5). — P. 604—606.
20. Tan Y. L. Antenatal haemoglobinopathy screening in Australia / Y. L. Tan, G. Kidson-Gerber // Med. J. Aust. — 2016. — Vol. 204 (6). — P. 226—230.
21. Thein S. L. The molecular basis of β -thalassaemia / S. L. Thein // Cold Spring Harb Perspect Med. — 2013. — Vol. 3(5). — a011700.
22. Weatherall D. J. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassaemia / D. J. Weatherall // Blood Reviews. — 2012. — Vol. 26 (Supl. 1). — P. 3—6.

Талассемия в Украине: миф или редкая патология?

О.И. Дорош¹, И.П. Цымбалюк-Волошин^{1,2}, Л.П. Середич¹, Г.В. Макух³, А.М. Мых¹, Р.С. Полищук¹, О.О. Трояновска^{1,2}, Л.Я. Дубей^{2,3}, В. Вовк⁴, Н.М. Фоменко⁴

¹КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

³ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

⁴Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Представлены два случая талассемии у детей Прикарпатского региона. Ведущим синдромом у обоих больных была микроцитарная гипохромная анемия средней тяжести. В одном случае оба родителя являются носителями разных мутаций β -талассемии, в другом — только мать.

Ключевые слова: талассемия, дети, генетические мутации.

Talassemia in Ukraine: myth or a rare disease?

O.I. Dorosh¹, I.P. Tsybaliuk-Woloshyn^{1,2}, L.P. Seredych¹, G.W. Makuh³, A.M. Mykh¹, R.S. Polishtchuk¹, O.O. Trojanowska^{1,2}, L.J. Dubey^{2,3}, Z.W. Wowk⁴, N.M. Fomenko⁴

¹Lviv Regional Council Public Institution «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³State Institution «Institute of hereditary pathology of National Academy of Medical sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

⁴Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The overview of 2 cases of β -thalassaemia in children of Precarpathian region given in the article. The dominant syndrome for both cases was moderate microcytic hypochromic anemia. In one case the both parents were carriers of different thalassaemia gene mutations. In another case only mother was the carrier.

Key words: thalassaemia, children, gene mutations.

Сведения об авторах:

Дорош Ольга Игоревна — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Цымбалюк-Волошин Ирина Петровна — к.мед.н., ассистент каф. гематологии и трансфузионной медицины ФПДО НМУ имени Д. Галицкого; зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270-16-52.

Середич Лилия Петровна — врач цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Макух Галина Васильевна — д.биол.н., генетик, руководитель лаборатории генетических исследований ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины, г. Львов.

Мих Алла Николаевна — врач цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Полищук Романа Степановна — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Трояновская Ольга Орестовна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии НМУ имени Д. Галицкого; врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Дубей Леонид Ярославович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ФПДО НМУ имени Д. Галицкого.

Вовк Зоряна Васильевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ГПО Национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск.

Фоменко Надежда Николаевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ГПО Национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск.

Статья поступила в редакцию 17.10.2016 г.