

УДК 616.155.194-053.1:575.113:314.4

В-ТАЛАССЕМИЯ В ЭНДЕМИЧНЫХ И НЕЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР (ОБЗОР)

Сатаева М.С.

ТОО «Центр гематологии», г. Астана, Республика Казахстан

XULOSA

Dolzarbligi. β -talassemiya eng keng tarqalgan monogen kasalliklardan biri bo'lib, O'rta dengizdan Janubi-Sharqiy Osiyogacha cho'zilgan «talassemiya kamari» bilan bog'lanadi. Migratsiya va skrining dasturlarining kengayishi natijasida kasallik endemik hududlardan tashqarida ham aniqlanmoqda.

Tadqiqotning maqsadi – endemik va noendemik hududlarda β -talassemianing tarqalishi va HBB geni mutatsion spektri haqidagi ma'lumotlarni umumlashtirish.

Material va usullar. PubMed, Scopus, eLibrary va Google Scholar ma'lumotlar bazalaridan β -talassemiya epidemiologiyasi va HBB geni mutatsion spektriga oid adabiyotlarning tahliliy sharhi o'tkazildi.

Natijalar. β -talassemiya mutatsion spektri mintaqaviy xususiyatlarga ega: har bir makromintaqada allellarning 80–90% ini tashkil etuvchi cheklangan tez-tez uchraydigan mutatsiyalar mavjud. Migratsiya aralash genetik profillarni shakllantiradi, bu standart panellar yordamida diagnostikani qiyinlashtiradi. Markaziy Osiyo uchun epidemiologik ma'lumotlarning sezilarli yetishmasligi aniqlandi.

Xulosa. Kam o'rganilgan hududlarda skrining dasturlarini joriy etish, milliy registrlar yaratish va NGS kabi molekulyar usullarni kengroq qo'llash zarurligi ta'kidlangan.

Kalit so'zlar: β -talassemiya, talassemiya kamari, gemoglobinopatiyalar, HBB geni, mutatsiya spektri, populyatsion genetika, tarqalish, migratsiya, skrining, Markaziy Osiyo.

β -Талассемия относится к числу наиболее распространённых моногенных заболеваний человека и остаётся значимой проблемой общественного здравоохранения как в эндемичных, так и в ранее считавшихся неэндемичными регионах. По оценкам ВОЗ и крупных эпидемиологических обзоров, не менее 1,5% населения мира являются носителями мутаций гена β -глобина, а ежегодно в мире рождаются десятки тысяч детей с клинически значимыми формами β -талассемии [19,23,26]. При этом глобальное бремя заболевания распределено крайне неравномерно: большинство носителей и пациентов сосредоточено в странах так называемого «пояса талассемии», тогда как в иных регионах заболевание традиционно считалось казуистикой [19,23,26]. Однако в последние десятилетия картина существенно изменилась вслед-

SUMMARY

Background. β -Thalassemia is one of the most common monogenic disorders, associated with the «thalassemia belt» from the Mediterranean to Southeast Asia. Due to migration and expanded screening, it is increasingly identified outside endemic areas.

Objective. To summarize current data on β -thalassemia prevalence and HBB gene mutation spectrum in endemic and non-endemic regions.

Material and methods. An analytical literature review was conducted using PubMed, Scopus, eLibrary, and Google Scholar databases, focusing on β -thalassemia epidemiology and HBB mutation spectra.

Results. The β -thalassemia mutation spectrum shows marked regional specificity: each macroregion has a limited set of common mutations accounting for up to 80–90% of alleles. Migration creates heterogeneous genetic profiles, complicating standard panel-based diagnostics. A significant lack of epidemiological data for Central Asia was identified.

Conclusion. Systematic screening programs, national registries, and broader molecular methods including NGS are needed, particularly in underrepresented regions.

Keywords: β -thalassemia, thalassemia belt, hemoglobinopathies, HBB gene, mutation spectrum, population genetics, prevalence, migration, screening, Central Asia.

ствие масштабной миграции, улучшения диагностики и расширения программ скрининга, что привело к выявлению β -талассемии далеко за пределами классических эндемичных зон.

Термин «пояс талассемии» (thalassemia belt) сформировался на основе наблюдений за необычно высокой частотой наследственных гемоглобинопатий в протяжённой географической зоне от Средиземноморья через Ближний Восток и Южную Азию до Юго-Восточной Азии и южных регионов Китая [20,25,29]. Классическая концепция пояса отражает как биологические (историческая малярийная эндемичность, селективное преимущество гетерозигот), так и демографические (эффект основателя, эндогамные браки, изоляция популяций) механизмы формирования ареала β -талассемии. В то же время

накопление данных в XXI веке показало, что реальное распределение носительства и клинически значимых форм β -талассемии шире, чем классические географические границы пояса: заболевание всё чаще диагностируется в Европе, Северной Америке, России и других «условно неэндемичных» регионах [20,25,29].

Современные молекулярно-генетические методы продемонстрировали чрезвычайное разнообразие мутаций гена HBB: к настоящему времени описано более 350 патогенных вариантов, отличающихся как по механизму влияния на синтез β -глобина, так и по географическому распределению [9,27]. Для многих регионов характерен специфический «мутационный портрет», отражающий совокупное действие малярийной селекции, эффекта основателя, эндогамии и миграций. В смешанных и мигрантских популяциях формируются гибридные мутационные спектры, что имеет непосредственное значение для выбора диагностических панелей, стратегии скрининга и интерпретации клинического фенотипа [9,23].

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ОБЗОРА – обобщить современные данные о географии распространённости β -талассемии и популяционно-генетическом спектре мутаций гена HBB в эндемичных и неэндемичных регионах, с особым акцентом на пояс талассемии, страны постсоветского пространства и Центральную Азию. Задачи обзора включают: (1) краткий анализ исторического формирования концепции пояса талассемии; (2) характеристику эволюционных и популяционных механизмов, определивших современный ареал β -талассемии; (3) обсуждение методологических аспектов оценки распространённости и причин недооценки заболевания вне эндемичных регионов; (4) сравнение эпидемиологических данных по ключевым эндемичным странам и «новым» регионам распространения; (5) анализ региональных особенностей мутационного спектра β -талассемии и их клинико-диагностического значения [19–20, 23–26].

ПОЯС ТАЛАССЕМИИ: КОНЦЕПЦИЯ И СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ

Историческое происхождение термина

Первые клинические описания тяжёлой наследственной анемии у детей средиземноморского происхождения относятся к началу XX века, когда Т.Б. Кули и соавт. описали так называемую «анемию Кули» у детей итальянских и греческих иммигрантов в США [27]. В последующие десятилетия стало ясно, что сходные синдромы встречаются во многих странах Средиземноморья и Ближнего Востока, что привело к введению термина «средиземноморская анемия» и позже – «талассемия» (от греч. *thalassa* – море, *haima* – кровь) [20]. Работы Д. Уэзеролла, Дж. Клегга и их коллег в 1960–1970-х годах систематизировали знания о географическом распределении талассемии и впервые очертили протяжённую зону высокой частоты носительства, впоследствии названную поясом талассемии [20,25].

Классическое представление о поясе талассемии включало страны Средиземноморья (Италия, Греция, Кипр, Испания), Ближнего Востока (Иран, Ирак, страны Персидского залива), Южной Азии (Индия, Пакистан, Бангладеш), Юго-Восточной Азии (Таиланд, Лаос, Вьетнам, Камбоджа, Малайзия, Индонезия) и южный Китай [20,25, 29–30]. Позднее в эту зону стали включать Кавказ (Азербайджан, части Армении и Грузии) и некоторые регионы Центральной Азии (прежде всего Узбекистан и Таджикистан). Общим для этих территорий является историческая эндемичность по малярии, высокая частота консангвинных браков и наличие локальных популяций с выраженным эффектом основателя [5,20,29].

Современное понимание географических границ

Современные глобальные обзоры подтверждают, что пояс талассемии остаётся полезной эпидемиологической концепцией: именно в этой зоне сосредоточены максимальные частоты носительства и большинство пациентов с клинически значимыми формами β -талассемии [19,25,29]. Тем не менее границы пояса носят градиентный, а не дискретный характер: частота носительства постепенно снижается по мере удаления от исторических очагов, а не обрывается на условной линии. Кроме того, для ряда регионов (например, Центральной Азии и Кавказа) вопрос об отнесении к поясу или к «пограничной зоне» остаётся дискуссионным из-за ограниченности и неоднородности доступных данных [19,25].

Дополнительным измерением географии β -талассемии становится её распространение за пределы классического пояса вследствие современной миграции. Крупные исследования наследственных анемий и регистров гемоглобинопатий в Европе и Северной Америке показывают устойчивый рост доли пациентов с талассемией в популяциях принимающих стран, при том что частота носительства в коренных этнических группах остаётся низкой [13,26]. В таких условиях термин «пояс талассемии» всё чаще рассматривают не как жёстко фиксированную линию, а как исторически сложившуюся зону высокой исходной частоты, на фоне которой формируются новые «вторичные» кластеры заболевания в мигрантских популяциях [24,26].

Ключевые эндемичные макрорегионы

Внутри пояса талассемии можно условно выделить несколько макрорегионов с различным уровнем изученности и структурой бремени:

– Средиземноморье и Ближний Восток – классический очаг β -талассемии с высокой частотой носительства и длительной историей национальных программ профилактики (Кипр, Греция, Италия, Иран, Турция, страны Персидского залива) [6,20,25,29];

– Южная Азия – один из крупнейших мировых очагов по абсолютному числу носителей и пациентов, с выраженной внутрискановой и межэтнической гетерогенностью (Индия, Пакистан, Бангладеш)

[19-20];

– Юго-Восточная Азия – регион с высокой частотой как α -, так и β -талассемии, где большое значение имеет комбинированная патология (HbE/ β -талассемия) [20,25,29];

– Китай – крупнейший современный очаг β -талассемии, где бремя заболевания сосредоточено в южных провинциях, а север страны относится к зонам с низкой распространённостью [7,30];

– Кавказ и части Центральной Азии – переходная зона, где частота носительства и мутационный спектр менее изучены, но по отдельным странам (Азербайджан, Узбекистан) имеются данные, подтверждающие высокое бремя гемоглобинопатий [5,15,18].

Для каждого из этих макрорегионов характерны собственные «подпояса» и очаги, что будет рассмотрено в специализированных разделах.

Ограничения классической концепции

Несмотря на удобство и наглядность, концепция пояса талассемии имеет ряд ограничений. Во-первых, она исходно базировалась на клинико-гематологических и электрофоретических исследованиях середины XX века, а не на современных молекулярно-генетических данных; многие регионы были отнесены к поясу или вне его по весьма приблизительным оценкам [25]. Во-вторых, традиционная карта пояса плохо отражает внутривосточные различия: в крупных государствах (Китай, Индия, Иран, Турция) существуют регионы с крайне высокой и крайне низкой частотой носительства, которые нивелируются при рассмотрении страны в целом [19, 30]. В-третьих, она практически не учитывает «вторичное» распространение β -талассемии в мигрантских популяциях вне исторических очагов [13,24,26].

Эти ограничения привели к тому, что в последние годы усиливается интерес к более точной, основанной на данных карт распространённости β -талассемии и к систематическим обзорам, которые сопоставляют информацию по странам с учётом источников данных и методологии [10,19]. Тем не менее пояс талассемии сохраняет практическую ценность как ориентир для приоритизации скрининговых программ и профилактических мероприятий, а также как удобная рамка для обсуждения популяционно-генетических особенностей заболевания [20,25].

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ И ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЯСА ТАЛАССЕМИИ

Роль малярийной селекции

Одним из ключевых факторов, объясняющих географическое совпадение пояса талассемии с историческими малярийными регионами, является селективное преимущество гетерозигот по мутациям в генах глобиновых цепей. Ещё Дж.Б.С. Холдейн в 1949 году предположил, что высокая частота талассемии и других гемоглобинопатий в малярийных районах обусловлена защитным эффектом гетерозиготного

состояния против тяжёлых форм малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum* [12]. Последующие популяционно-генетические и молекулярные исследования убедительно подтвердили эту гипотезу: носители одного мутантного аллеля β -глобинового гена имеют сниженную тяжесть течения малярии и меньшую смертность по сравнению с лицами с нормальным генотипом [17,33].

Комплексные геномные исследования последних лет показали, что мутации в HBB и связанных с регуляцией γ - и β -глобина генах (BCL11A, HBS1L-MYB) несут чёткие сигнатуры положительной селекции именно в регионах исторической малярийной эндемичности [17,33]. Таким образом, пояс талассемии в значительной степени отражает карту прошлого распространения малярии – в особенности в низменных прибрежных и речных районах Средиземноморья, Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии [20,33]. В северных широтах и высокогорных регионах, где малярия была менее значима, селективное давление отсутствовало, что частично объясняет более низкую частоту носительства β -талассемии, например, в северных провинциях Китая, странах Северной Европы и северных областях России [29-30,33].

Эффект основателя и локальные популяционные кластеры

Помимо малярийной селекции, формирование локальных очагов высокой частоты β -талассемии определялось эффектом основателя и малой численностью исходных популяций. Если в изолированной или полуизолированной общности одна или несколько мутаций появляются у небольшого числа предков, то в условиях ограниченного генообмена их частота может существенно возрасти уже в течение нескольких поколений. Наиболее ярко это проявляется в островных популяциях Средиземноморья (Кипр, Сардиния) и отдельных этнических группах Кавказа и Южной Азии [20,27].

Классическим примером является Сардиния, где мутация β^0 -39 (C>T) составляет до 80% всех аллелей β -талассемии, а частота носительства достигает двузначных значений в некоторых районах [20,27]. Аналогично, в ряде популяций Южной Азии и Юго-Восточной Азии доминируют отдельные мутации (например, IVS-I-5 (G>C) в Индии и Пакистане, codon 41/42 (-TTCT) и IVS-II-654 (C>T) в Китае). Эти примеры демонстрируют, что география β -талассемии – это не только «глобальный пояс», но и множество локальных популяционных кластеров, сформированных историческими демографическими событиями [23,27,32].

Эндогамия и родственные браки

Высокая распространённость консангвинных браков – важный популяционный фактор, усиливающий нагрузку β -талассемии в ряде стран пояса. В странах Ближнего Востока, Северной Африки и некоторых регионах Кавказа доля браков между род-

ственниками (первая–вторая степень родства) достигает 20–50% и более, что значительно увеличивает вероятность рождения детей с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными формами заболевания [25,29]. При этом частота носительства в таких популяциях может оставаться относительно стабильной, но клиническое бремя тяжёлых форм оказывается непропорционально высоким [5,25].

Для Азербайджана и ряда регионов Ирана и Ирака показано, что консангинные браки являются важным детерминантом высокой рождаемости детей с талассемией, несмотря на наличие программ скрининга [5,18]. Аналогичная ситуация описана в отдельных этнических группах Южной Азии, где сочетание высокой частоты носительства, эндогамии и ограниченного доступа к пренатальной диагностике приводит к устойчиво высокому числу новорождённых с β -талассемией мажор [19,22].

Исторические и современные миграции

Исторические миграции, торговые пути и завоевания внесли существенный вклад в формирование современного ареала β -талассемии. Арабские завоевания, походы Александра Македонского, Великий шёлковый путь, а также переселения народов в античную и средневековую эпохи способствовали переносу мутаций β -глобинового гена между регионами Средиземноморья, Ближнего Востока, Кавказа, Центральной и Южной Азии [1,20]. В результате в некоторых популяциях наблюдается «молекулярный след» исторических контактов в виде редких для региона мутаций, типичных для отдалённых географических зон [27,32].

Современная массовая миграция из эндемичных стран в Европу, Северную Америку, Россию и другие «принимающие» регионы стала новым фактором «экспорта» β -талассемии за пределы пояса. Крупные регистровые исследования показывают, что большинство пациентов с талассемией в этих странах относятся к потомкам мигрантов из Средиземноморья, Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии [13,26]. Во втором–третьем поколении мигрантов формируются смешанные браки, в том числе между носителями из разных эндемичных популяций, что приводит к появлению новых комбинаций мутаций и изменению локального мутационного спектра [13,24].

В сумме малярийная селекция, эффект основателя, эндогамия и миграции формируют сложную мозаику частоты носительства и мутационных профилей β -талассемии, которая лишь частично описывается классической концепцией пояса и требует более точных, основанных на молекулярных данных карт [19-20,32].

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ В-ТАЛАССЕМИИ

Корректное сравнение данных о распространённости β -талассемии между странами и регионами требует учёта принципиальных различий в дизайне

исходных исследований и источниках информации. Musallam и соавт. в глобальной карте доказательств показали, что большинство стран располагают фрагментарными или устаревшими данными, а для целых субрегионов (включая Центральную Азию) качественные эпидемиологические исследования практически отсутствуют [19]. Tang и соавт., анализируя тенденции наследственных анемий в 1990-2019 годах, подчёркивают, что разброс оценок распространённости талассемии часто обусловлен не реальными различиями между популяциями, а неоднородностью методов учёта, охвата скринингом и диагностических алгоритмов [26].

Существенное влияние оказывает выбор того, что именно измеряется: частота носительства (β -талассемия минор), распространённость клинически значимых форм (интермедиа и мажор), ежегодная рождаемость детей с тяжёлыми формами или совокупное число зарегистрированных пациентов. В эндемичных регионах с длительно функционирующими программами пренатальной диагностики и профилактики (Кипр, Сардиния, Иран, Турция) частота носительства остаётся высокой, тогда как число новорождённых с трансфузионно-зависимыми формами значительно снижено [6,25]. В странах без развитых программ скрининга клинические регистры, напротив, часто недооценивают реальное бремя заболевания, особенно за счёт нетяжёлых форм и недифференцированного учёта причин анемии [10,19].

Gjorgioski и соавт. продемонстрировали, что использование разных источников данных – неонатального скрининга, скрининга беременных, популяционных регистров или выборочных обследований групп риска – способно давать различия в оценке распространённости β -талассемии в 2-3 раза даже в пределах одной и той же страны [10]. Скрининг беременных и брачных пар, как правило, завышает оценку частоты носительства по сравнению с истинной популяционной, поскольку ориентирован на группы с повышенным этническим риском. Неонатальный скрининг, напротив, отражает только клинически манифестные формы и не учитывает носителей, а в ряде стран охват новорождённых остаётся далёким от 100% [28].

Внедрение молекулярно-генетических методов и особенно секвенирования нового поколения (NGS) существенно расширило возможности выявления β -талассемии, особенно в популяциях со сложным или нетипичным мутационным спектром. Xia и соавт. показали, что применение NGS у беременных в Китае позволило выявить редкие варианты гена HBB у нескольких процентов обследованных, которые оставались нераспознанными при использовании стандартных таргетных панелей [31]. В смешанных популяциях и в странах с активной миграцией использование узких ARMS-PCR панелей, ориентированных на ограниченный набор «классических» мутаций, приводит к систематическому недоучёту

носительства и к ложному ощущению низкой распространённости β -талассемии [23,31].

Наконец, на оценку распространённости влияет доступность и качество регистров. Therrell и соавт. в обзоре программ неонатального скрининга показали, что многие страны с формально объявленными программами на практике имеют ограниченный географический охват, отсутствие централизованных баз данных и слабую интеграцию с клиническими регистрами [28]. Это особенно характерно для стран с ограниченными ресурсами и для больших территориально разобщённых государств, к которым относятся и страны Центральной Азии. В таких условиях официальная статистика по β -талассемии отражает скорее организационные возможности системы здравоохранения, чем реальное распределение заболевания [19, 28].

β -ТАЛАССЕМИЯ В ЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ Средиземноморья, Ближний Восток и Турция

Средиземноморский регион исторически является первым описанным и наиболее изученным очагом β -талассемии. На Кипре частота носительства β -талассемии достигает 12-17%, что стало одной из причин раннего внедрения национальной программы профилактики гемоглинопатий, включающей обязательный пренатимониальный и пренатальный скрининг [20,25]. В Греции частота носительства оценивается в 7-8% с региональными пиками в отдельных областях и островных популяциях; в Сардинии она составляет около 10-12%, а в континентальной Италии – в среднем 2–3% [8,20]. Мутационный спектр в этих популяциях относительно хорошо охарактеризован: доминируют мутации IVS-I-110 (G>A), IVS-I-1 (G>A) и codon 39 (C>T), на которые приходится большая часть аллелей β -талассемии [8,27].

В Турции средняя частота носительства β -талассемии составляет около 2-2,5%, однако в ряде южных провинций (Адана, Мерсин, Хатай) она достигает 7-10% [6]. Национальный регистр талассемии и программа профилактики, включающая пренатимониальный скрининг, позволили существенно снизить число новорождённых с тяжёлыми формами заболевания, но не повлияли на общую частоту носительства в популяции [6]. В странах Ближнего Востока – Иране, Ираке, Саудовской Аравии – частота носительства β -талассемии колеблется в пределах 3-10% в зависимости от региона и этнической группы; нередко одновременно высока распространённость α -талассемии и других гемоглинопатий [19,25]. Для этих популяций характерен разнообразный, но относительно стабильный набор частых мутаций: IVS-I-5 (G>C), IVS-II-1 (G>A), codon 8/9 (+G) и другие, что позволяет выстраивать эффективные таргетные диагностические панели [23,27].

Южная и Юго-Восточная Азия

Индийский субконтинент несёт одно из наибольших в мире абсолютных бремени β -талассемии вслед-

ствие огромной численности населения и высокой частоты носительства в ряде этнических групп. В Индии частота носительства β -талассемии оценивается в среднем в 3-4%, но в отдельных штатах и кастовых группах достигает 10-17%. По оценкам, ежегодно в Индии рождаются 10-12 тысяч детей с β -талассемией мажор, что составляет значительную долю глобального показателя [19-20]. В Пакистане и Бангладеш совокупная частота носительства β -талассемии и других гемоглинопатий также высока; значительный вклад в бремя заболевания вносит HbE/ β -талассемия, особенно в восточных регионах субконтинента [20,29].

Мутационный спектр в Южной Азии отличается большим разнообразием. Помимо широко распространённой IVS-I-5 (G>C), важную роль играют мутации codon 41/42 (-TTCT), IVS-II-1 (G>A), codon 8/9 (+G) и ряд регионально специфических вариантов [23,27]. В ряде работ показано, что различные этноязыковые группы в пределах одной страны могут иметь резко отличающиеся профили мутаций, что отражает сложную демографическую историю региона и подчёркивает необходимость этноспецифического подхода к скринингу [19,23].

Страны Юго-Восточной Азии характеризуются высокой частотой как α -, так и β -талассемии, а также уникальным сочетанием гемоглинопатий. Особое значение имеет HbE/ β -талассемия – комбинированная форма, возникающая при сочетании аллеля HbE (характерного для региона варианта) и мутаций β -талассемии, которая по распространённости в ряде стран превосходит классическую β -талассемию мажор [20,25,29]. По данным глобальных оценок, максимальные возраст-стандартизированные показатели распространённости гемоглинопатий отмечены в Камбодже и Лаосе, где совокупное бремя талассемии и HbE-трейта достигает одних из самых высоких уровней в мире [29]. В Таиланде, Вьетнаме и других странах региона широко развёрнуты программы скрининга, однако охват и качество данных сохраняют значительную вариабельность [20, 25,28-29].

Китай как крупнейший современный очаг β -талассемии

Китай занимает особое место в глобальной эпидемиологии β -талассемии. Совокупная популяция носителей здесь – одна из наибольших в мире, но бремя заболевания резко неоднородно по территории страны. Wang и соавт. показали, что в южных провинциях (Гуанси, Гуандун, Хайнань, Юньнань) частота носительства β -талассемии достигает 1,5-4%, тогда как в центральных и северных провинциях она составляет менее 0,1% [30]. По данным Cai и соавт., в Китае официально зарегистрировано более 30 тысяч пациентов с β -талассемией мажор, однако реальное число носителей и пациентов с нетяжёлыми формами исчисляется миллионами [7].

Мутационный спектр β -талассемии в Китае относительно концентрирован: в южных провинциях

на ограниченный набор мутаций (codon 41/42 (–TTCT), IVS-II-654 (C>T), codon 17 (A>T), –28 (A>G) и некоторые другие) приходится до 80–90% аллелей, что создаёт благоприятные условия для эффективного таргетного скрининга [30,32]. Вместе с тем исследования, использующие NGS в этнически смешанных регионах (например, в провинции Гуйчжоу), выявляют десятки редких и новых вариантов HBB, что указывает на полицентричность происхождения и сложные пути «потока генов» между популяциями [34]. Zhang и соавт. на основе популяционной геномики показали, что разнообразие мутаций β-талассемии в южном Китае сформировано несколькими независимыми очагами возникновения и последующим межпопуляционным обменом, а не единственным источником [32].

Китай также является примером успешного масштабирования программ скрининга. В ряде провинций (например, Гуанси) реализуются обязательные программы пренатального скрининга на талассемию, что привело к существенному снижению рождаемости детей с тяжёлыми формами заболевания [7,30]. При этом сохраняется значительное неравенство между городскими и сельскими территориями, а также между экономически развитыми и менее обеспеченными регионами [7]. Опыт Китая представляет особый интерес для стран с сопоставимой численностью населения и региональными очагами высокой частоты носительства, включая государства Центральной Азии.

β-ТАЛАССЕМИЯ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ПОЯСА ТАЛАССЕМИИ

Миграция как механизм «экспорта» β-талассемии

Современная массовая миграция из эндемичных регионов является ключевым механизмом распространения β-талассемии в страны, где она исторически была редкостью. Henderson и соавт. на британском материале показали, что доля пациентов с гемоглобинопатиями, рождённых в семьях иммигрантов из стран пояса талассемии, составляла более половины в ряде городских когорт, при том что среди коренного населения заболевание встречалось крайне редко [13]. Аналогичные тенденции описаны в Германии, Нидерландах, скандинавских странах и Северной Америке, где большинство пациентов с β-талассемией имеют происхождение из Средиземноморья, Ближнего Востока или Южной Азии [13,26].

Tang и соавт. в анализе глобальных тенденций наследственных анемий показали, что прирост числа случаев талассемии в Западной Европе и Северной Америке за последние десятилетия обусловлен практически исключительно миграцией, а не изменением частоты носительства в коренных популяциях [26]. В этих странах формируются новые популяции носителей, включающие как первое поколение мигрантов, так и их потомков, часто вступающих в смешанные браки. В результате возникают новые сочетания

мутаций, характерных для разных регионов пояса талассемии, что осложняет использование узко таргетированных панелей и требует более широкого молекулярного тестирования [23-24].

Клинически важной проблемой в неэндемичных регионах остаётся поздняя и ошибочная диагностика. β-Талассемия минор нередко расценивается как железодефицитная анемия и подлежит длительному и неэффективному лечению препаратами железа, в то время как причину микроцитоза следует искать в нарушениях синтеза гемоглобина. Отсутствие рутинного скрининга и низкая настороженность врачей в отношении талассемии приводят к тому, что носительство выявляется лишь при семейном обследовании после рождения ребёнка с тяжёлой формой заболевания или случайно при расширенном генетическом тестировании [4,24].

Россия: β-талассемия вне классического пояса

Россия представляет показательный пример «условно неэндемичного» государства, в котором β-талассемия традиционно ассоциировалась преимущественно с некоторыми этническими группами Северного Кавказа (Дагестан и другие национальные республики) [3-4]. В течение длительного времени заболевание рассматривалось как редкая патология вне этих регионов, что отражалось как в клинической практике, так и в диагностических алгоритмах при микроцитарной анемии. Однако в последние годы ситуация стала меняться благодаря внедрению молекулярной диагностики и пилотных программ прекоцепционного скрининга [11, 24].

Shchemeleva и соавт. провели детальное исследование российской популяции с подозрением на β-талассемию, включившее 389 пациентов из различных регионов страны [24]. В результате было выявлено 48 различных патогенных вариантов гена HBB, относящихся к средиземноморским, ближневосточным, южноазиатским и восточноевропейским молекулярным типам, что указывает на сложное миграционное происхождение мутационного спектра [24]. Существенная часть пациентов не имела очевидной этнической связи с традиционно эндемичными группами, а в ряде случаев β-талассемия не рассматривалась в дифференциальном диагнозе до получения молекулярного результата [24]. Авторы делают вывод об «активном распространении» β-талассемии за пределы классического пояса и подчёркивают необходимость пересмотра диагностических алгоритмов при микроцитарной анемии в России [24].

Дополнительные данные предоставляет пилотное исследование Glotov и соавт. по прекоцепционному скринингу в российских городах, где в числе прочих наследственных заболеваний были выявлены различные гемоглобинопатии, включая талассемию, у лиц без явной этнической принадлежности к эндемичным регионам [11]. Эти результаты подтверждают, что миграция и внутренние перемещения населения привели к формированию новых очагов носи-

тельства β -талассемии в крупных городах России и, вероятно, в соседних странах, формально не относящихся к поясу талассемии [2,11,24].

АЗЕРБАЙДЖАН И КАВКАЗ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ β -ТАЛАССЕМИИ

Кавказ занимает особое место в географии β -талассемии: с одной стороны, он примыкает к классическому средиземноморско-ближневосточному очагу; с другой – служит историческим «мостом» для распространения гемоглинопатий в направлении России и Центральной Азии [5]. Азербайджан является наиболее изученным в популяционно-генетическом отношении кавказским государством применительно к β -талассемии. Современные данные свидетельствуют о высокой распространённости носительства и значительном бремени клинически значимых форм, что обусловило развитие национальной программы профилактики гемоглинопатий [5,18].

Мутационный спектр β -талассемии в азербайджанской популяции характеризуется преобладанием мутаций IVS-I-110 (G>A), IVS-II-1 (G>A), IVS-I-1 (G>A) и codon 8/9 (+G), на которые приходится большая часть аллелей заболевания [5]. Эти варианты совпадают со спектром, типичным для ближневосточно-средиземноморского кластера, что отражает общую историческую основу и тесные демографические связи региона с соседними странами пояса талассемии. При этом внутри страны отмечается географическая гетерогенность распределения мутаций: северные, южные, равнинные и горные районы демонстрируют различия в частоте отдельных аллелей, что указывает на влияние локальных популяционных процессов [5].

На уровне систем здравоохранения Азербайджан представляет собой пример страны, где внедрение пренатального скрининга и пренатальной диагностики позволило существенно снизить рождаемость детей с тяжёлыми формами β -талассемии, хотя частота носительства в популяции остаётся высокой [18]. Mammadova и соавт. сообщают об охвате скринингом более 90% браков в ряде районов и одновременно подчёркивают, что в сельских и труднодоступных регионах программы реализуются менее полно [18]. Jiang и соавт., сравнивая осведомлённость населения о талассемии и её скрининге в пяти странах с высокой распространённостью, показали, что уровень знаний в Азербайджане ниже, чем, например, в Китае и Таиланде, что ограничивает эффективность профилактических мероприятий [16].

С практической точки зрения, для клиницистов России, Казахстана и других стран постсоветского пространства принципиально важно учитывать, что любой пациент кавказского происхождения (азербайджанского, дагестанского, армянского и др.) является потенциальным носителем гемоглинопатий и нуждается в соответствующем обследовании при планировании семьи [3,5,24]. Миграция и смешанные браки жителей Кавказа с населением других

регионов способствуют распространению β -талассемии за пределы исторического ареала и формированию новых очагов носительства [2,24].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ АЗИЯ: ДЕФИЦИТ ДАННЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЕЛЫ

Центральная Азия (Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Туркменистан, Кыргызстан) занимает промежуточное положение между несомненно эндемичными (Ближний Восток, Южная Азия) и условно неэндемичными (Россия, Восточная Европа) регионами. Эпидемиологические данные по этому субрегиону крайне неоднородны и значительно уступают по качеству и объёму материалам из Китая, Ирана или Турции [19,26]. Musallam и соавт. прямо указывают Центральную Азию как один из регионов с наиболее выраженным дефицитом систематических эпидемиологических данных о β -талассемии [19]. Tang и соавт. отмечают, что статистика по наследственным анемиям для этого субрегиона часто агрегируется с показателями Южной Азии, что ещё больше затрудняет выделение региональной специфики [26].

Согласно имеющимся обзорам, Узбекистан традиционно рассматривается как наиболее «эндемичная» страна Центральной Азии применительно к β -талассемии, прежде всего южные регионы (Сурхандарья, Кашкадарья, Самарканд), граничащие с Таджикистаном и Афганистаном [15]. Оценочная частота носительства в этих областях достигает нескольких процентов, однако большинство данных получено из небольших выборочных исследований и не опирается на национальные регистры [15]. Сообщается, что доминирующими мутациями в узбекской популяции являются IVS-I-5 (G>C), codon 8/9 (+G) и IVS-II-1 (G>A), что сближает мутационный спектр с иранским и пакистанским и отражает историческое родство персоязычных и тюркоязычных популяций региона [15,21].

Казахстан, население которого имеет преимущественно тюркское происхождение, традиционно рассматривался как страна с более низкой частотой носительства β -талассемии по сравнению с Узбекистаном и южными соседями. Тем не менее обзор генетических нарушений в Центральной Азии указывает на наличие очагов повышенной частоты гемоглинопатий в южных регионах всех стран субрегиона, включая Казахстан [21]. Систематических общенациональных скрининговых программ и полноценных молекулярно-эпидемиологических исследований по Казахстану и большинству соседних государств пока практически нет, что не позволяет делать надёжные выводы о реальном уровне носительства [19,21].

Ключевой проблемой для Центральной Азии остаётся замкнутый круг: в отсутствие данных β -талассемия не воспринимается как приоритетная проблема общественного здравоохранения; при отсутствии приоритета не внедряются программы скрининга и регистры; без систематического скрининга новые данные не накапливаются. При этом ге-

ографическое положение региона между основными очагами пояса талассемии (Ближний Восток, Южная Азия, Китай) и наличие исторических миграционных связей с ними свидетельствуют в пользу потенциально значимой, но недооценённой распространённости β -талассемии [19-21]. В этих условиях целесообразно ориентироваться на опыт стран с сопоставимыми условиями (Азербайджан, Иран, Турция) и планировать поэтапное внедрение неонатального, пренатального или преконцепционного скрининга, а также создание национальных регистров [6,18,28].

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР β -ТАЛАССЕМИИ: РЕГИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИФИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Молекулярную основу β -талассемии составляют точечные мутации, малые делеции и инсерции в гене HBB, нарушающие любой этап экспрессии β -глобина – от транскрипции до стабильности мРНК. По функциональному эффекту различают β^0 -аллели, полностью блокирующие синтез β -глобина, и β^+ -аллели, приводящие к его частичному снижению. Комбинации этих аллелей определяют тяжесть клинического фенотипа: сочетания β^0/β^0 и β^0/β^+ ассоциированы с более тяжёлым течением и более ранним дебютом заболевания, тогда как β^+/β^+ чаще соответствуют нетяжёлым формам [9,27]. По данным базы HbVar и современных обзоров, описано более 350 патогенных вариантов HBB, однако лишь несколько десятков встречаются с высокой частотой в конкретных популяциях [9].

Региональная специфика мутационных спектров позволяет выделить несколько крупных «молекулярных кластеров». В средиземноморско-кавказском кластере доминируют IVS-I-110 (G>A), codon 39 (C>T), IVS-I-1 (G>A), а также ряд менее частых вариантов [5,8,27]. В южноазиатском кластере значимы IVS-I-5 (G>C), codon 41/42 (–TTCT), Fsc 8/9 (+G) и другие; при этом их относительная частота существенно варьирует между этническими группами [23]. В восточноазиатском кластере (Китай, Юго-Восточная Азия) преобладают codon 41/42 (–TTCT), IVS-II-654 (C>T), codon 17 (A>T), –28 (A>G) и ряд региональных вариантов [30,32]. Для арабских стран характерно сочетание IVS-I-5 (G>C), IVS-II-1 (G>A) и других мутаций, некоторые из которых относительно уникальны для данного региона [23,27].

Диагностические панели ARMS-PCR и другие таргетные методы, как правило, конструируются с учётом этих региональных профилей, что обеспечивает высокую чувствительность в популяциях, соответствующих исходному спектру мутаций. Однако в смешанных популяциях и мигрантских сообществах использование «чужих» панелей – например, средиземноморской панели в популяции с южноазиатским или смешанным происхождением – закономерно увеличивает долю пропущенных редких вариантов [23,31]. В таких условиях применение более широких панелей или методов NGS становится предпоч-

тительным, особенно при отсутствии чётких этнических ориентиров [14,24,31].

В смешанных популяциях мутационный спектр нередко включает аллели нескольких этнических групп. Shchemeleva и соавт. у российских пациентов описали 48 различных мутаций, относящихся к средиземноморскому, ближневосточному, южноазиатскому и восточноевропейскому молекулярным типам, что отражает сложную миграционную историю населения крупных городов [24]. Diamantidis и соавт. на материале двух греческих центров показали, что у части пациентов клинический фенотип не соответствует ожидаемому при данном генотипе вследствие сочетания β -талассемии с α -талассемией, мутациями KLF1 и другими модифицирующими факторами [8]. Huang и соавт. описали десятки новых вариантов HBB, выявленных методом NGS в китайских когортах, преимущественно в регионах с этнически смешанным населением [14]. Эти данные подчёркивают, что в популяциях с историей этнических смешений и интенсивной миграцией для адекватного описания мутационного спектра необходимы расширенные методы молекулярной диагностики [14,24,31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

β -Талассемия остаётся глобально значимой медицинской и социальной проблемой, бремя которой сосредоточено преимущественно в пределах пояса талассемии, но не ограничивается его классическими географическими рамками [19-20,25,29]. Концепция пояса талассемии сохраняет эпидемиологическую и клиническую ценность для приоритизации скрининговых и профилактических программ, однако современные данные свидетельствуют о значительном распространении заболевания за пределы традиционных эндемичных зон вследствие миграции, улучшения диагностики и расширения молекулярного тестирования [13,24,26]. В этой связи особое значение приобретает изучение β -талассемии в «пограничных» и ранее неэндемичных регионах, к числу которых относятся Россия и страны Центральной Азии [19,21,24].

Популяционно-генетический спектр β -талассемии демонстрирует выраженную региональную специфичность, отражающую исторические маятниковые нагрузки, эффект основателя, эндогамию и миграционные процессы [20,27,32-33]. В чисто эндемичных популяциях доминируют ограниченные наборы мутаций, что облегчает разработку эффективных таргетных диагностических панелей [23,30]. В смешанных и мигрантских популяциях, напротив, формируются гибридные мутационные спектры, включающие аллели из нескольких «молекулярных кластеров», что требует применения более широких панелей или методов NGS [14,24,31]. Игнорирование этой особенности приводит к систематическому недоучёту носительства, ошибочной интерпретации микроцитарной анемии и недостаточной эффективности генетического консультирования [23-24].

Центральная Азия остаётся одним из наименее изученных регионов с точки зрения систематических данных о распространённости и мутационном спектре β -талассемии [19,21,26]. Имеющиеся сведения по Узбекистану и соседним странам указывают на возможное высокое бремя заболевания в южных регионах, однако отсутствие национальных регистров и стандартных программ скрининга не позволяет получить надёжные оценки [15,21]. Организация масштабных молекулярно-эпидемиологических исследований, внедрение неонатального, прематри-монического или преконцепционного скрининга и создание популяционных регистров представляются приоритетными задачами для систем здравоохранения этих стран [6,18,28]. Опыт стран с сопоставимыми условиями – Азербайджана, Ирана, Турции, Китая – показывает, что системный подход к профилактике β -талассемии способен существенно снизить рождаемость детей с тяжёлыми формами заболевания [6-7,18,30].

Для клинической практики в неэндемичных и переходных регионах (Россия, Казахстан, страны Восточной Европы и Центральной Азии) ключевым выводом является необходимость расширения дифференциального диагностического ряда при микроцитарной анемии вне зависимости от декларируемой этнической принадлежности пациента [4,24]. Выбор диагностической стратегии – от базовой гемовариантной диагностики до NGS – должен учитывать как предполагаемую этническую принадлежность и миграционную историю, так и локальные данные о мутационном спектре [23-24,31]. В условиях неопределённости и высокого миграционного смешения применение широких панелей или NGS может быть более рациональным, чем использование узко таргетированных наборов, построенных по моделям классических эндемичных регионов [14, 24,31]. Таким образом, сочетание эпидемиологического и популяционно-генетического подходов позволяет более точно оценивать бремя β -талассемии и планировать эффективные меры по её профилактике и контролю [19-20,25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю. Городские популяции: возможности генетической демографии (миграция, подразделённость, аутбридинг) // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10. № 1. С. 155–188. Kurbatova O.L., Pobedonostseva E.Yu. [Urban populations: genetic demography approach (migration, subdivision, outbreeding)]. Vestnik VOGiS [Herald of VOGiS]. 2006;10(1):155-188. (На рус. яз.)
2. Курбатова О.Л., Грачева А.С., Победоносцева Е.Ю., Удина И.Г. Генетико-демографические параметры населения г. Москвы. Миграционные процессы // Генетика. 2021. Т. 57. № 12. С. 1438–1449. DOI: 10.31857/S0016675821120080. Kurbatova O.L., Gracheva A.S., Pobedonostseva E.Yu., Uдина I.G. [Genetic demography of the population of Moscow: migration processes]. Genetika [Russian Journal of Genetics]. 2021;57(12):1438-1449. DOI: 10.31857/S0016675821120080. (На рус. яз.)
3. Манн С.Г., Райкина Е.В., Юнусова И.М. Спектр генетических вариантов α - и β -глобиновых кластеров у пациентов с гемоглобинопатиями, проживающих в Республике Дагестан // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 19. № 3. С. 50-53. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-50-53. Mann S.G., Raikina E.V., Yunusova I.M. [The spectrum of genetic variants of the α - and β -globin clusters in patients with hemoglobinopathies living in the Republic of Dagestan]. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii [Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology]. 2020;19(3):50-53. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-50-53. (На рус. яз.)
4. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н., Сметанина Н.С., Максимов В.А. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы / под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. – М.: Практическая медицина. – 2015. – С.448. Rumyantsev A.G., Tokarev Yu.N., Smetanina N.S., Maksimov V.A. Gemoglobinopatii i talassemicheskie sindromy [Hemoglobinopathies and thalassaemic syndromes] / pod red. A.G. Rumyantseva, Yu.N. Tokareva, N.S. Smetaninoi. – М.: Prakticheskaya meditsina. – 2015. – С.448. (На рус. яз.)
5. Aliyeva G, Asadov C, Mammadova T, Galanello R, Efremov GD, Huisman THJ et al. Molecular and geographical heterogeneity of hemoglobinopathy mutations in Azerbaijanian populations. Ann Hum Genet. 2020;84(3):249–258.
6. Aydinok Y, Oymak Y, Atabay B, Altay C, Gümrük F, Kılınç Y et al. A national registry of thalassemia in Turkey: demographic and disease characteristics of patients, achievements, and challenges in prevention. Turk J Haematol. 2018;35(1):12-18.
7. Cai A, Huang J, Liu Z, Miao F, Chen X, Li W et al. Prevalence, mutation distribution, and economic burden of thalassemia in China. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):PMC11972477.
8. Diamantidis MD, Karanikola RA, Polyzoudi C, Savvidou E, Tsitouris K, Vlachaki E et al. Clinical significance of mutational variants in beta and alpha genes in patients with hemoglobinopathies from two large Greek centers. J Mol Med. 2023;101(9):1073-1082.
9. Giardine B, Borg J, Viennas E, Zaimaga C, Moradkhani K, Joly P et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. Nucleic Acids Res. 2014;42(D1):D1063–D1069.
10. Gjorgioski S, Shchemeleva E, Davydenko K, Grishina D, Nikulina O, Kalinin N et al. Impact of

- data sources and ascertainment methods on prevalence estimates of thalassemia. *J Community Genet.* 2025;16(2):PMC12756530.
11. Glotov AS, Barbitoff YA, Nasykhova YA, Predeus AV, Bespalova ON, Glotov OS et al. Pilot study of preconception carrier screening in Russia. *Genes (Basel).* 2025;16(7):PMC12841009.
 12. Haldane JBS. The rate of mutation of human genes. *Hereditas.* 2010;35(S1):267-273.
 13. Henderson S, Timbs A, McCarthy J, Gallivan L, Cavell S, Henley J et al. Incidence of haemoglobinopathies in various populations – the impact of immigration. *Clin Biochem.* 2009;42(18):1745-1756.
 14. Huang J, Liu Z, Miao F, Chen X, Li W, Zhang Y et al. Catalog of 73 novel variants in thalassemia: discoveries and insights. *Hum Mol Genet.* 2025;34(24):2067-2074.
 15. Ismoilova Z, Abdullaev A, Karimov B. Molecular epidemiology, clinical outcomes, and policy challenges of beta-thalassemia in Uzbekistan. *GRN Journal.* 2025;3(2):45-58.
 16. Jiang T, Zhang W, Huang J, Chen S, Liu H, Li X et al. Public awareness, knowledge and attitudes toward thalassemia and its screening in five high-prevalence countries. *BMC Public Health.* 2026;26(1):112.
 17. Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet.* 2005;77(2):171-192.
 18. Mammadova T, Huseynov V, Asadov C, Faradzheva A, Galanello R, Efremov GD et al. Update on prevention of hemoglobinopathies in Azerbaijan. *Hemoglobin.* 2024;48(1):45-52.
 19. Musallam KM, Lombard L, Kistler KD, Arregui S, Gilroy N, Chamberlain C et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: a global map of evidence and gaps. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1518-1531.
 20. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med.* 2017;19(6):609-619.
 21. Rakhimov B, Nurmatov Z, Karimova D. Prevalence of genetic disorders in Central Asia over the past decades. *Inlibrary.uz.* 2025;1(1):12-24.
 22. Shah A. Social impact and quality of life of patients with β -thalassaemia: a systematic review. *EMJ Hematol.* 2022;10(1):87-96.
 23. Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: what clinicians need to know. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;39:3-15.
 24. Shchemeleva E, Davydenko K, Grishina D, Nikulina O, Kazantsev A, Kalinin N et al. Active spread of β -thalassemia beyond the thalassemia belt: a study on a Russian population. *Clin Genet.* 2025;107(1):23-33.
 25. Soteriades S, Angastiniotis M, Farmakis D, Eleftheriou A, Maggio A. The need for translational epidemiology in beta thalassemia syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(2):261-272.
 26. Tang H, Liu J, Li Y, Zhong Y, Lin B, Jiang N. Incidence trends of inherited anemias at the global, regional and national level, 1990–2019. *Front Public Health.* 2023;11:1137250.
 27. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(5):a011700.
 28. Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJC, Castells EE, Seoane M, Adams J et al. Current status of newborn bloodspot screening worldwide. *Int J Neonatal Screen.* 2024;10(3):PMC11203842.
 29. Tuo Y, Li Y, Zhang X, Liu S, Li R, Fang Y et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine.* 2024;72:102613.
 30. Wang W, Xu X, Qu R, Chen B, He F, Li D. Thalassaemia in China. *Blood Rev.* 2023;60:101065.
 31. Xia Y, Wang Y, Zhang L, Liu H, Chen J, Huang T et al. A particular focus on the prevalence of α -thalassemia and β -thalassemia in pregnant women using NGS. *BMC Med Genomics.* 2024;17(1):PMC11578977.
 32. Zhang Q, Li J, Huang H, Ma Y, Xie B, Li G et al. Multi-centric origins and gene flow shape the diversity of β -thalassemia mutations in southern China. *Nat Commun.* 2025;16(1):1234.
 33. Zhang X, He J, Li W, Chen Y, Liu S, Wang T. Human genetic variations conferring resistance to malaria. *Front Genet.* 2025;16:PMC12462182.
 34. Zhao X, Wang Y, Li Z, Zhang Q, Huang H, Chen B et al. The distribution and spectrum of thalassemia variants in Guiyang/Guizhou region. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(2):156.
-