

УДК 616.155.194.8-053.2

**Переливание крови при талассемии у детей****Х.С. Танкаева<sup>1,2</sup>, Е.Б. Жибурт<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница имени Н.М. Кураева», Махачкала;<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва**Резюме**

Изучили данные о переливании крови у детей с талассемией. Установлена уникальная цель трансфузионной терапии – гарантировать баланс между угнетением эритропоэза и трансфузионной перегрузкой железом. Проведенный анализ литературы диктует необходимость изучения иммуногематологического статуса российских пациентов с талассемией, распространенность маркеров гемотрансмиссивных инфекций, действующую тактику трансфузионной терапии и оценить ее эффективность, а также учесть особенности переливания крови уникальной группе пациентов с талассемией, а именно: гипертрансфузионный режим, направленное донорство, особую иммуногематологическую и инфекционную безопасность.

**Ключевые слова:** кровь, переливание крови, кроветворение, талассемия, иммуногематология.

**Blood transfusions for children with thalassemia****Kh.S. Tankaeva<sup>1,2</sup>, E.B. Zhiburt<sup>2</sup>**<sup>1</sup>SBI RD "Children's Republican Clinical Hospital by N.M. Kuraev", Makhachkala;<sup>2</sup>FSBI "National Medical and Surgical Center by N.I. Pirogov" MH RF, Moscow**Summary**

They studied the data on blood transfusion in children with thalassemia. A unique goal of transfusion therapy is established - to guarantee a balance between oppression of erythropoiesis and transfusion overload with iron. The analysis of the literature dictates the need to study the immunohematological status of Russian patients with thalassemia, the prevalence of markers of blood-borne infections, the current tactics of transfusion therapy and to evaluate its effectiveness, and also to take into account the peculiarities of blood transfusion to a unique group of patients with thalassemia, namely: hypertransfusion, directed donation, special immunohematological and infectious safety.

**Key words:** blood, blood transfusion, hemopoiesis, thalassemia, immunohematology.

Талассемия относится к гетерогенной группе генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся количественным нарушением синтеза глобиновых цепей, результатом чего является частичное или полное отсутствие продукции нормального гемоглобина с развитием хронической анемии. Различают  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  типы талассемии, а также их сочетания [15].

Международные классификации болезней выделяют следующие ее виды:

D56.0 – альфа-талассемию;

D56.1 – бета-талассемию;

D56.2 – дельта-бета-талассемию;

D56.3 – носительство признака талассемии;

D56.4 – наследственное персистенция фетального гемоглобина;

D56.8 – другие талассемии;

D56.9 – талассемия неуточненная.

В мире ежегодно рождается более 60 000 человек с серьезными формами талассемии. Всемирная организация здравоохранения расценивает талассемию как серьезную проблему для здоровья человека [33, 38]. На карте распространенности гемоглобинопатии в мире Россия является «белым пятном», никаких сведений об эпидемиологии талассемий, нестабильных гемоглобинов и серповидно-клеточной анемии нет [7]. При этом особенности трансфузионной терапии пациентов с талассемией не упомянуты в российских правилах назначения компонентов крови [12].

Целью обзора литературы явилось изучение современных литературных данных по талассемии, в том числе о эффективности различных стратегий трансфузионной терапии этих пациентов.

Изучались публикации о переливании крови при талассемии у детей в библиотеках elibrary.ru и pubmed.org. Критериями выбора литературы были ключевые слова: талассемия, трансфузия, дети. Анализу подвергнуты 39 документов, удовлетворяющих тематике проблемы.

По данным литературы, наиболее распространенными моногенетическими заболеваниями во всем мире являются альфа- и бета-талассемия [21].

$\beta$ -талассемия – это наследственное заболевание, обусловленное мутациями в локусе  $\beta$ -глобина

**Для корреспонденции:**

Танкаева Хадиджат Сайпулаевна – аспирант кафедры трансфузиологии и проблем переливания крови ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заведующая отделением переливания крови ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница имени Н.М. Кураева», г. Махачкала.

Адрес: 367027, г. Махачкала, Акушинского, 7 линия, д. 2 А.

E-mail: tankaeva.1963@mail.ru

Тел.: 8 928 681 22 94; раб.518628.

Статья поступила 6.12.2018 г., принята к печати 15.02.2018 г.

на 11-й хромосоме, которые вызывают нарушение синтеза  $\beta$ -цепей молекулы гемоглобина. Гетерозиготное наследование от одного из родителей аномального гена приводит к развитию малой формы  $\beta$ -талассемии (*thalassemia minor*), при которой отмечается снижение синтеза  $\beta$ -цепей. При этой форме  $\beta$ -талассемии лечение в большинстве случаев не требуется. При наследовании аномального гена от обоих родителей – гомозиготная  $\beta$ -талассемия (*thalassemia major*, анемия Кули) – мутации в зоне кодирования приводят к снижению синтеза  $\beta$ -цепей ( $\beta^+$ -талассемия) или к его полной остановке ( $\beta^0$ -талассемия). Тяжесть анемии находится в прямой зависимости от степени накопления  $\alpha$ -цепей.

Выделяют следующие формы гомозиготной  $\beta$ -талассемии:

- тяжелая, заканчивающаяся смертью больного в первые месяцы жизни;
- средней тяжести, при которой больные доживают до 6-9 лет;
- промежуточная – больные доживают до зрелого возраста.

Современная тактика лечения пациентов с гомозиготной  $\beta$ -талассемией основана на применении гипертрансфузионного режима с использованием размороженных или отмытых эритроцитов. Вначале назначают ударный курс – 8-10 трансфузий для повышения гемоглобина до 110-120 г/л; затем через каждые 3-4 недели проводят трансфузии для поддержания гемоглобина на уровне 90-100 г/л. Тактика проведения массивных трансфузий позволяет отдалить гипертрофию костного мозга и ее последствия, приблизить рост и развитие ребенка к норме и значительно продлить ему жизнь. Однако пациенты, получающие длительную гемотрансфузионную терапию, подвержены повышенному риску посттрансфузионных осложнений, в частности заражению гемотрансмиссивными инфекциями [6, 16, 17].

В Баку обследовали 404 пациента с талассемией в возрасте от 10 месяцев до 27 лет. HBsAg не обнаружен, анти-ВГС выявлены у 354 (87,6%). Частота выявления антиВГС возрастала с увеличением возраста пациентов: если в возрастной группе от 2 до 5 лет она составляла 10%, то в возрастной группе 17 лет и старше – 98,6% [8].

Для защиты пациентов с талассемией от гемотрансмиссивных инфекций весьма перспективной представляется технология инактивации патогенов в концентратах донорских эритроцитов [24].

При альфа-талассемии ген  $\alpha$ -глобиновой цепи расположен на хромосомах 16-й пары и состоит из 4 генов, каждый из которых способен контролировать образование до 25%  $\alpha$ -цепочек глобиновой молекулы. При утрате 3 генов в организме снижается синтез  $\alpha$ -цепей и происходит избыточное накопление  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобиновых цепочек, что приводит к образованию нестабильного аномального тетрамера гемоглобина-Н. Гемоглобинопатия-Н (HbH) выявляется при проведении электрофереза гемоглобина. Это частое заболевание среди носителей  $\alpha$ -талассемического гена, обследование которых требует осуществления молекулярно-генетических

исследований. Постоянным и тяжелым осложнением HbH является гипохромная микроцитарная анемия.

У пациентов с HbH спленэктомия остается основным методом лечения, который купирует синдром гиперспленизма, снижает степень перегрузки железом и число гемотрансфузий, улучшает гемобразование, работу печени и качество жизни больных [3, 4].

Пациенты с большой  $\beta$ -талассемией зависимы от переливания крови. К независимым от переливания крови относят промежуточную  $\beta$ -талассемию и пациентов с  $\beta$ -талассемией и вариантами  $\beta$ -глобина, в частности HbE (Hb E /  $\beta$ -талассемия), которые не требуют регулярных переливаний крови для выживания. Кроме того, большинство пациентов с  $\alpha$ -талассемией могут нуждаться в трансфузионной терапии при стрессовом воздействии, например, во время беременности или при интеркуррентной инфекции.

Оценка потребности в переливании крови должна основываться на таких факторах, как активность, рост и развитие, скелетные изменения и осложнения болезни, а не только на концентрации гемоглобина [33].

Цель трансфузии при талассемии – гарантировать баланс между угнетением эритропоэза и трансфузионной перегрузкой железом. Поэтому показания к переливанию эритроцитов при талассемии максимальны среди всех хронических анемий.

В Великобритании живут 700 пациентов с  $\beta$ -талассемией. Ожидаемая вероятность выживания в 50 лет составляет 0,63. Расходы здравоохранения на лечение одного пациента, дожившего до 50 лет (в ценах 2013/2014 гг.), составили 483 454 фунта стерлингов (720 201 долл. США). В том числе 47% – на переливание эритроцитов и 43% – на хелаторную терапию. Стоимость лечения  $\beta$ -талассемии может быть потенциально снижена на 37%, если у каждого второго выполнить пересадку костного мозга с последующим улучшением качества жизни [38].

В Гонконге пациентам с большой талассемией в 2009 году перелили до 9,5% от всех донорских эритроцитов в стране. Прогнозируют, что в 2024 году эта доля увеличится до 31,7%. Уменьшить эту потребность могут новые технологии, например, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [27].

У 25 пациентов (16 женщин и 9 мужчин в возрасте от 6 до 30 лет) с большой формой бета-талассемии, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии, выявлено повышение основных показателей интоксикации: среднемoleкулярных пептидов, лейкоцитарного индекса интоксикации, циркулирующих иммунных комплексов и активности аланинаминотрансферазы [5].

С множественными трансфузиями связывают иммунодефицит у пациентов с талассемией [2].

При обследовании 21 пациента (12 мальчиков, 9 девочек) в возрасте 3-15 лет (медиана возраста 8 лет) с большой формой  $\beta$ -талассемии установлено, что накопление избытка железа в организме со-

проводится в первую очередь повреждением гипофиза с последующим вовлечением поджелудочной железы и далее миокарда. Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о нелинейной зависимости между концентрацией ферритина сыворотки и накоплением железа в гипофизе, что не позволяет использовать концентрацию ферритина сыворотки как маркер накопления железа в гипофизе [14].

В результате применения различных программ гемотрансфузионной терапии у больных с гомозиготной формой  $\beta$ -талассемии выявлено, что, если трансфузии эритроцитарной массы применялись в сочетании с десфералом, гепатопротекторами и лечебным плазмаферезом, то анемический синдром у больных с гомозиготной формой  $\beta$ -талассемии купировался легче, а полученный эффект сохранялся более длительное время. Проведение сеансов плазмафереза способствовало снижению числа побочных реакций и осложнений, количества гемотрансфузий и степени перегрузки железом организма больных [4].

Терапия деферазироксом у трансфузионно-зависимых больных талассемиями эффективно снижает содержание сывороточного ферритина при хорошей переносимости лечения [13].

У пациентов со спленэктомией и  $\beta$ -талассемией отмечается протромботическое состояние, характеризующееся повышенной реакционной способностью и функцией тромбоцитов и высоким потенциалом генерации тромбина, индуцированной тромбоцитами. Через час после переливания крови характеристики тромбоцитов и коагуляции улучшались, подтверждая гипотезу о том, что трансфузия может иметь защитную роль в гемостатическом статусе тромбоцитов [34].

После переливания крови у детей с талассемией в течение недели восстанавливается секреция инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1, соматомедин) и ИФР-связывающего протеина 3 [29].

Снижение концентрации CD34+ клеток в периферической крови предлагают использовать в качестве критерия эффективности переливания эритроцитов у пациентов с талассемией [32].

#### Аллоиммунизация

В США с 2004 года действует национальная программа мониторинга безопасности крови для пациентов с талассемией. В течение 8 лет наблюдали 407 пациентов с талассемией. Средний возраст составил  $22,3 \pm 13,2$  лет, пациенты получили  $149 \pm 103,4$  доз эритроцитов. У 24% реципиентов крови выявлены маркеры гемотрансмиссивных инфекций, включая один случай бабезии. Поскольку 27% были иммигрантами, источник инфекции не может быть однозначно связан с переливанием. Трансфузионные реакции (аллергические, лихорадочные и гемолитические) наблюдали у 48% больных; 19% были аллоиммунизированы. Чаще выявляли антитела к антигенам E, Kell и C. Годы переливания были самым сильным предиктором аллоиммунизации. Аутоантитела выявлены в 6,5% и были связаны с аллоиммунизацией ( $p < 0,0001$ ). Гемолитические трансфузионные реакции перелива-

ния были вызваны анти-E, анти-Jkb, анти-c, анти-Jka, анти-S, анти-Келл, анти-f и в 2 случаях – тепловыми аутоантителами.

Среди пациентов, получавших трансфузию в течение года до начала исследования ( $n = 330$ ), 31% получали кровь, совместимую только по ABO / D; 38% также подбирали кровь по C, E и Kell, а 10% получили эритроциты, совместимые по расширенному фенотипу. Степень совместимости оставшихся 21% реципиентов была неизвестной или изменялась. Дополнительная обработка включала лейкоредукцию в 94%, отмывание эритроцитов в 35% и облучение клеток в 33%.

Сделано заключение, что не характеристики пациентов, а местная лечебная практика была основным фактором, определяющим методы приготовления и переливания компонентов крови. Соответственно, необходимы дополнительные меры борьбы с сохраняющимися проблемами пациентов с талассемией – гемосидерозом, трансфузионными реакциями и инфекциями. Необходимы национальные рекомендации по фенотипированию и подготовке эритроцитов, нацеленные на снижение неблагоприятных эффектов переливания крови [36].

В Иране изучили частоту аллоиммунизации при талассемии больных в 4 центрах (2 взрослых и 2 педиатрических центра) и сравнили показатели у детей (до 15 лет) и взрослых. Обследовали 835 пациентов; 548 (65,6%) взрослых (средний возраст – 24,5) и 287 (34,4%) детей (средний возраст – 10,05). У 620 (74,1%) пациентов не было трансфузионных реакций, тогда как у 21 (2,5%) были гемолитические осложнения, у 75 (9,3%) – аллергические и у 117 (14%) – фебрильные трансфузионные реакции. Антиэритроцитарные антитела выявлены у 22 детей (7,7%) и 79 взрослых (14,4%). В 72 (71,3%), 19 (18,8%), 3 (3%) и 1 (1%) случаях выявлены одинарные, двойные, тройные и аутоантитела соответственно. Анти-Келл антитела выявлены в 34 (33,7%) случаях, анти-D – в 11 (10,9%) случаях, а анти-E – в 10 (9,9%) случаях. Наблюдали 8 случаев анти-D + C (7,9%), 1 анти-D + E (1%), 3 анти-Kell + E, 3 анти-Kell + Кра (3%) и 1 анти-Келл + D двойных антител [18].

Пакистанские коллеги изучили аллоиммунизацию 162 пациентов с талассемией, получавших переливание эритроцитов, совместимых по ABO и RhD. Медиана возраста пациентов – 6,7 лет (диапазон: 0,5 - 25) лет. У 14 (8,6%) пациентов выявлены аллоантитела к антигенам эритроцитов. Наиболее часто встречающимися аллоантителами были анти-E (2,5%), анти-K (1,8%), анти-e (1,2%) и анти-D (0,6%). У 5 (3%) пациентов развились множественные аллоантитела к эритроцитам. Логистический регрессионный анализ не показал независимого фактора риска, связанного с аллоиммунизацией. Сделан вывод о том, что совместимость пациентов и доноров по антигенам Rh и Kell предотвратит более 90% аллоантител к эритроцитам [39].

У 3-летнего малыша с талассемией, который каждые 3 недели получает переливание эритроцитов, совместимых по антигенам Rh и Kell крови, выявлены нерегулярные антитела. Тест аутокон-

троля и прямой антиглобулиновый тест были отрицательными. Были идентифицированы антитела против S и против Lu (a). Единица крови, найденная совместимой, была отрицательной для S и Lu (a) антигенов. Обследовали доноров последних 3 донаций. Было обнаружено, что двое из трех доноров являются S-положительными и один из этих двух был Lu (a)-положительным. Авторы подчеркивают важность скрининга антител перед каждым переливанием крови, приверженности пациента одному центру и выбору направленных доноров [25].

Сообщается, что аллоиммунизация к эритроцитам имеет место от 5,2% до 23,5% среди пациентов с талассемией, нуждающихся в хронической трансфузии.

В Китае обследовали 382 пациентов: 190 мужчин и 192 женщины со средним возрастом  $23 \pm 10,4$  (от 0,25 до 52 лет). У 88 пациентов (23,0%) обнаружены антитела к эритроцитам. Из них выявлено 114 аллоантител, 18 аутоантител и 19 неидентифицированных антител. Чаще встречались анти-E (42, 39,3%), анти-Mi (a) / M<sub>1</sub>g (33, 30,85%), анти-c (14, 13,1%) и анти-Jk (a) (7, 6,55%). Сообщают самые обычные антитела. В одном случае выявлены анти-K (0,9%) и двух случаях – анти-Fy (b) (1,9%). Семь из 18 пациентов с аутоантителами содержали в общей сложности 13 аллоантител: анти-E (5, 38,4%), анти-Mi (a) / M<sub>1</sub>g (4, 30,8%), анти-Jk (a) (2, 15,4%), анти-c (1, 7,7%) и анти-Fy (b) (1, 7,7%). Сделан вывод о том, что в Китае клинически значимые аллоантитела отличаются от тех, которые наблюдаются в западной популяции, хотя общей является распространенность антител к Rh-антигенам. У китайских пациентов меньше шансов встретить антитела против антигенов Келл и Даффи, но они более склонны к развитию антител против антигенов Милтенбергер [20].

Российский стандарт специализированной медицинской помощи детям при талассемии трансфузионно независимой (в дневном стационаре) предполагает в течение 5 дней лечения однократное определение фенотипа ABO и RhD, а также «подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy». Предусмотрено переливание 20% пациентам 2 доз донорских эритроцитов с удаленным лейкоцитомбоцитарным слоем [9].

Согласно стандартам первичной медико-санитарной помощи детям при талассемии, предполагают однократное определение фенотипов ABO и RhD [10, 11].

Азербайджанские коллеги сформулировали медицинские показания к трансфузионной терапии при промежуточной талассемии:

- уровень гемоглобина менее 50 г/л;
- снижение уровня гемоглобина, сопровождающееся интенсивным ростом селезенки (более 3 см в год);
- отставание в росте;
- снижение переносимости физической нагрузки;
- нарушение вторичного полового созревания;
- выраженные костные изменения;
- беременность;

- инфекции;
- другие специфические осложнения, например: сердечная недостаточность, легочная гипертензия, тромбоэмболическая болезнь, язвы нижних конечностей, приапизм [1].

Правила переливания крови пациентам с талассемией есть в Международной федерации талассемии [35], США [19], Бразилии [26], Канаде [23], Великобритании [22], Малайзии [30] и других странах.

Эмпирическим путем, обобщая существующие правила, можно сформулировать рекомендации по переливанию крови пациентам с талассемией:

#### I. Клинические рекомендации

- Гипертрансфузионный режим обеспечивает нормальный рост и развитие
- Целевая концентрация гемоглобина – 100 г/л
- Переливать целые дозы эритроцитов
- Определять концентрацию гемоглобина перед каждым переливанием
- Проводить премедикацию только при повторных аллергических или фебрильных реакциях

#### II. Лабораторные рекомендации

- Переливать только лейкоредуцированные эритроциты
- Эритроцитная взвесь пригодна до 42 дней хранения
- Фенотипирование или генотипирование эритроцитов при первом поступлении
- Переливать эритроциты, совместимые по C, c, E, e и K
- Расширенный подбор эритроцитов после аллоиммунизации [21].

Таким образом в России необходимо:

а) изучить иммуногематологический статус пациентов с талассемией, распространенность маркеров гемотрансмиссивных инфекций, действующую тактику трансфузионной терапии и оценить ее эффективность;

б) учесть особенности переливания крови пациентам с талассемией, в том числе гипертрансфузионный режим, направленное донорство, особую иммуногематологическую и инфекционную безопасность.

#### Литература

1. Алимурзоева З.Х., Гасанова М.Б., Ширинова А.Г., Асадов Ч.Д. Современные принципы лечения промежуточной талассемии (обзор литературы) // Вестник службы крови России. 2016. № 1. С. 48-54
2. Асадов Ч.Д., Рагимов А.А. Иммунологические нарушения при β-талассемии // Вестник службы крови России. 2011. № 1. С. 37-42.
3. Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С. Диагностическая ценность определения основных показателей метаболизма железа при альфа-талассемии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. Т. 38. № 2. С. 16-19.
4. Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С. Применение различных программ гемотрансфузионной терапии при гомозиготной форме в-талассемии // Medline.ru. 2010. Т. 11, № 2. С. 467-481.
5. Гаджиев Г.Б., Байрамалибеги И.Э., Рагимов А.А., Кириленко А.С., Таричко Ю.В. Значение эндогенной интоксикации у больных большой бета-талассемией

- // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2004. № 3. С. 84-88.
6. Дашкова Н., Гаджиев Д., Абдуллаев О., Рагимов А. Гемотрансмиссивные инфекции у больных  $\beta$ -талассемией // Врач. 2006. № 4. С. 51-52.
  7. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогонова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 4. С. 46-49.
  8. Мамедов М.К., Тагизаде Р.К., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных талассемией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 3 (64). С. 41-44.
  9. Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1524н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при талассемии трансфузионно независимой (в дневном стационаре)". Зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2013 N 27563 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. www.consultant.ru. Дата сохранения: 07.11.2016.
  10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1476н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при талассемии трансфузионно зависимой" [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. www.consultant.ru. Дата сохранения: 05.10.2015.
  11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1475н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при талассемии трансфузионно независимой". Зарегистрировано в Минюсте России 26.03.2013 N 27884 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. www.consultant.ru. Дата сохранения: 05.10.2015.
  12. Приказ МЗ РФ от 02 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». Зарегистрировано в Минюсте России 12.08.2013 N 29362. (Электронный ресурс) // КонсультантПлюс. www.consultant.ru. Дата сохранения: 10.09.2013.
  13. Савченко В.Г., Абдулкадыров К.М., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Голенков А.К., Кохно А.В., Сысоева Е.П., Савинова М.Т., Шелехова Т.В., Финогонова Н.А., Зубаровская Л.С., Капланов К.Д., Кравченко Е.Г., Лопатина Е.Г. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий // Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60, № 4. С. 7-14.
  14. Сметанина Н.С., Терещенко Г.В., Красильникова М.В., Гвоздев А.А., Ибрагимов Д.И., Митрофанова А.М., Лохматова М.Е., Новичкова Г.А. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионно-зависимой  $\beta$ -талассемией // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61, № 1. С. 42-48.
  15. Сугак А.Б., Николаева Г.Н., Феоктистова Е.В. Патология и диагностика кардиомиопатии при  $\beta$ -талассемии (обзор литературы) // Доктор. Ру. 2015. № 10 (111). С. 57-61.
  16. Танкаева Х.С., Махачев Б.М., Жибурт Е.Б. Переливание компонентов крови в детской больнице // Вестник службы крови России. 2014. № 1. С. 32-34.
  17. Танкаева Х.С., Махачев Б.М., Жибурт Е.Б. Эволюция службы крови детской клинической больницы // Вестник службы крови России. 2015. № 2. С. 43-46.
  18. Azarkeivan A., Ansari S., Ahmadi M.H., Hajibeigy B. et al. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011. V. 28 (6). P. 479-85. doi: 10.3109/08880018.2011.568595.
  19. Blood transfusions (4.0): in Standards of care clinical practice guidelines for thalassemia (2012) // <http://thalassemia.com/treatment-guidelines-4.aspx#gsc.tab=0>.
  20. Cheng C.K., Lee C.K., Lin C.K. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review // *Transfusion.* 2012. V. 52, N 10. P. 2220-2224. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03570.x.
  21. Goss C., Giardina P., Degtyaryova D. Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines // *Transfusion.* 2014. V. 54, N 7. P. 1773-1781. doi: 10.1111/trf.12571.
  22. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom // 2013, 8th edition. *Transfusion Handbook/ 8: Effective transfusion in medical patients/ 8.6: Haemoglobinopathies* // <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/8-effective-transfusion-in-medical-patients/8-6-haemoglobinopathies>.
  23. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada (2009)/ [http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines\\_LR.pdf](http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines_LR.pdf).
  24. Kleinman S., Stassinopoulos A. Risks associated with red blood cell transfusions: potential benefits from application of pathogen inactivation // *Transfusion.* 2015. V. 55(12). P. 2983-3000. doi:10.1111/trf.13259.
  25. Lamba D.S., Mittal K., Sood T., Bedi R.K. Antibody screening in multitransfused patients: a prerequisite before each transfusion // *Transfus Apher Sci.* 2014. V. 51(2). P. 132-133. doi: 10.1016/j.transci.2014.08.025.
  26. Langhi D., Ubiali E.M., Marques J.F. et al. Guidelines on Beta-thalassemia major - regular blood transfusion therapy: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):341-345. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.09.003.
  27. Lau E.H., He X.Q., Lee C.K., Wu J.T. Predicting future blood demand from thalassemia major patients in Hong Kong // *PLoS One.* 2013 Dec 11;8(12):e81846. doi: 10.1371/journal.pone.0081846.
  28. Liunbruno G., Bennardello F., Lattanzio A., Piccoli P., Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells // *Blood Transfus.* 2009. V. 7(1). P. 49-64. doi: 10.2450/2008.0020-08.
  29. Mahachoklertwattana P., Yimsumruay T., Poomthavorn P., Chuansumrit A., Khlairit P. Acute effects of blood transfusion on growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in children with thalassemia // *Horm Res. Paediatr.* 2011. V. 75(4). P. 240-245. doi: 10.1159/000321189.
  30. Management of transfusion dependent thalassemia // Ministry of health Malaysia, 2013/ [http://www.mpaweb.org.my/file\\_dir/20755646044c43fccc36af5.pdf](http://www.mpaweb.org.my/file_dir/20755646044c43fccc36af5.pdf).

31. Modell B., Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators // *Bull. World Health Organ.* 2008. V. 86. P. 480–487.
32. Napolitano M., Gerardi C., Di Lucia A., Accardo P. A. et al. Hematopoietic peripheral circulating blood stem cells as an independent marker of good transfusion management in patients with  $\beta$ -thalassemia: results from a preliminary study // *Transfusion.* 2016. V. 56, N 4. P. 827–830. doi:10.1111/trf.13452.
33. Taher A.T., Radwan A., Viprakasit V. When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia // *Vox Sang.* 2015. V. 108 (1). P. 1-10. doi: 10.1111/vox.12201.
34. Trincherio A., Marchetti M., Giaccherini C., Tartari C.J., Russo L., Falanga A. Platelet haemostatic properties in  $\beta$ -thalassaemia: the effect of blood transfusion // *Blood Transfus.* 2016. V. 9, N 1. doi: 10.2450/2016.0033-16. [Epub ahead of print].
35. Trompeter S., Cohen A. Blood transfusion/ Thalassemia International Federation Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd Edition, 2014. P. 28-41 / <http://www.resonancehealth.com/images/files/clinician-information/patient-management-guidelines/TIF%20Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Transfusion%20Dependent%20Thalassaemia.pdf>.
36. Vichinsky E., Neumayr L., Trimble S., Giardina P.J., Cohen A.R. et al. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME) // *Transfusion.* 2014. V. 54, N 4. P. 972-981. doi: 10.1111/trf.12348.
37. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // *Blood.* 2010. V. 115. P. 4331–4336.
38. Weidlich D., Kefalas P., Guest J.F. Healthcare costs and outcomes of managing  $\beta$ -thalassemia major over 50 years in the United Kingdom // *Transfusion.* 2016. V. 56, N 5. P. 1038-45. doi: 10.1111/trf.13513.
39. Zaidi U., Borhany M., Ansari S., Parveen S. et al. Red cell alloimmunisation in regularly transfused beta thalassemia patients in Pakistan // *Transfus. Med.* 2015. V. 25, N 2. P. 106-10. doi: 10.1111/tme.12196.
6. Dashkova N., Gadzhiyev D., Abdullayev O., Ragimov A. Gemotransmissivnyye infektsii u bol'nykh b-talassemiyey [Hemotransmissible infections in patients with  $\beta$ -thalassemia] // *Vrach.* 2006. № 4. S. 51-52.
7. Lokhmatova M.Ye., Smetanina N.S., Finogenova N.A. Epidemiologiya gemoglobinopatii v Moskve [Epidemiology of hemoglobinopathies in Moscow] // *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2009. T. 87, № 4. S. 46-49.
8. Mamedov M.K., Tagizade R.K., Dadasheva A.E., Alifattakhzade S.A. Epidemiologicheskaya kharakteristika i patogeneticheskiye osobennosti infektsii, vyzvannoy virusom gepatita S, u bol'nykh talassemiyey [Epidemiology of hemoglobinopathies in Moscow] // *Epidemiologiya i vakt-sinoprofilaktika.* 2012. № 3 (64). S. 41-44.
9. Prikaz Minzdrava Rossii ot 24 dekabrya 2012 g. № 1524n "Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi detyam pri talassemii transfuzionno nezavisimoy (v dnevnom statsionare)". Zaregistrovano v Minyuste Rossii 07.03.2013 N 27563 [Elektronnyy resurs] [On the approval of the standard of specialized medical care for children with thalassemia transfusion independent (in day hospital)] // *Konsul'tantPlyus.* www.consultant.ru. Data sokhraneniya: 07.11.2016.
10. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 24 dekabrya 2012 g. № 1476n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarney pomoshchi detyam pri talassemii transfuzionno zavisimoy" [Elektronnyy resurs]. [On approval of the standard of primary health care for children with thalassemia transfusion independent] // *Konsul'tantPlyus.* www.consultant.ru. Data sokhraneniya: 05.10.2015.
11. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 24 dekabrya 2012 g. № 1475n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarney pomoshchi detyam pri talassemii transfuzionno nezavisimoy". Zaregistrovano v Minyuste Rossii 26.03.2013 N 27884 [Elektronnyy resurs]. [On the approval of the standard of primary health care for children with thalassemia transfusion independent] // *Konsul'tantPlyus.* www.consultant.ru. Data sokhraneniya: 05.10.2015.
12. Prikaz MZ RF ot 02 aprelya 2013 g. № 183n «Ob utverzhdenii pravil klinicheskogo ispol'zovaniya donorskoy krovi i (ili) yeye komponentov» [On the approval of the rules for the clinical use of donor blood and (or) its components]. Zaregistrovano v Minyuste Rossii 12.08.2013 N 29362. (Elektronnyy resurs) // *Konsul'tantPlyus.* www.consultant.ru. Data sokhraneniya: 10.09.2013.
13. Savchenko V.G., Abdulkadyrov K.M., Maschan A.A., Smetanina N.S., Golenkov A.K., Kokhno A.V., Sysoyeva Ye.P., Savinova M.T., Shelekhnova T.V., Finogenova N.A., Zubarovskaya L.S., Kaplanov K.D., Kravchenko Ye.G., Lopatina Ye.G. Otkrytoye mnogotsentrovoye issledovaniye deferaziroksa v lechenii posttransfuzionnoy peregruzki zhelezom u patsiyentov s miyelodisplasticheskimi sindromami, talassemiyey i drugimi formami anemiy [An open multicenter study of deferazirox in the treatment of posttransfusion iron overload in patients with myelodysplastic syndromes, thalassemia and other forms of anemia] // *Gematologiya i transfuziologiya.* 2015. T. 60, № 4. S. 7-14.
14. Smetanina N.S., Tereshchenko G.V., Krasil'nikova M.V., Gvozdev A.A., Ibragimova D.I., Mitrofanova A.M., Lokhmatova M.Ye., Novichkova G.A. Otsenka stepeni nakop-

## References

1. Alimirzoyeva Z.KH., Gasanova M.B., Shirinova A.G., Asadov CH.D. Sovremennyye printsipy lecheniya pro-mezhutochnoy talassemii (obzor literatury) [Modern principles of treatment of intermediate thalassemia (review of literature)] // *Vestnik sluzhby krovi Rossii.* 2016. № 1. S. 48-54.
2. Asadov CH.D., Ragimov A.A. Immunologicheskiye naru-sheniya pri b-talassemi [Immunological disorders in  $\beta$ -thalassemia] // *Vestnik sluzhby krovi Rossii.* 2011. № 1. S. 37-42.
3. Baytayeva D.A., Bessmel'tsev S.S. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya osnovnykh pokazateley metabo-lizma zheleza pri al'fa-talassemi [Diagnostic value of the determination of the main parameters of iron metabolism in alpha thalassemia] // *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2012. T. 38, № 2. S. 16-19.
4. Baytayeva D.A., Bessmel'tsev S.S. Primeneniye razlichnykh programm gemotransfuzionnoy terapii pri gomozi-gotnoy forme  $\beta$ -talassemi [The use of various programs of blood transfusion therapy in homozygous form of thalassemia] // *Medline.ru.* 2010. T. 11, № 2. S. 467-481.
5. Gadzhiyev G.B., Bayramalibeyli I.E., Ragimov A.A., Kiri-lenko A.S., Tarichko YU.V. Znachenie endogennoy in-

- leniya zheleza u detey s transfuzionnozavisimoy b-talassemiyey [Assessment of the degree of iron accumulation in children with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia] // Gematologiya i transfuziologiya. 2016. T. 61, № 1. S. 42-48.
15. Sugak A.B., Nikolayeva G.N., Feoktistova Ye.V. Patofiziologiya i diagnostika kardiomiopatii pri  $\beta$ -talassemii (obzor literatury) [Pathophysiology and diagnosis of cardiomyopathy in  $\beta$ -thalassemia] // Doktor. Ru. 2015. № 10 (111). S. 57-61.
  16. Tankayeva KH.S., Makhachev B.M., Zhiburt Ye.B. Pereivaniye komponentov krovi v detskoy bol'nitse [Transfusion of blood components in a children's hospital] // Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2014. № 1. S. 32-34.
  17. Tankayeva KH.S., Makhachev B.M., Zhiburt Ye.B. Evolyutsiya sluzhby krovi detskoy klinicheskoy bol'nitsy [Evolution of the Blood Service of the Children's Clinical Hospital] // Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2015. № 2. S. 43-46.
  18. Azarkeivan A., Ansari S., Ahmadi M.H., Hajibeigy B., Maghsudlu M. et al. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study // Pediatr. Hematol. Oncol. 2011. V. 28(6). P. 479-85. doi: 10.3109/08880018.2011.568595.
  19. Blood transfusions (4.0): in Standards of care clinical practice guidelines for thalassemia (2012) // <http://thalassemia.com/treatment-guidelines-4.aspx#gsc.tab=0>.
  20. Cheng C.K., Lee C.K., Lin C.K. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review // Transfusion. 2012. V. 52(10). P. 2220-2224. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03570.x.
  21. Goss C., Giardina P., Degtyarova D., Kleinert D., Sheth S., Cushing M. Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines // Transfusion. 2014. V. 54(7). P. 1773-1781. doi: 10.1111/trf.12571.
  22. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom. 2013, 8th edition. Transfusion Handbook/ 8: Effective transfusion in medical patients/ 8.6: Haemoglobinopathies // <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/8-effective-transfusion-in-medical-patients/8-6-haemoglobinopathies>.
  23. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada (2009) [http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines\\_LR.pdf](http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Thalassemia-Guidelines_LR.pdf).
  24. Kleinman S., Stassinopoulos A. Risks associated with red blood cell transfusions: potential benefits from application of pathogen inactivation // Transfusion. 2015. V. 55(12). P. 2983-3000. doi:10.1111/trf.13259.
  25. Lamba D.S., Mittal K., Sood T., Bedi R.K., Kaur P., Kaur G. Antibody screening in multitransfused patients: a prerequisite before each transfusion // Transfus Apher Sci. 2014. V. 51(2). P. 132-133. doi: 10.1016/j.transci.2014.08.025.
  26. Langhi D., Ubiali E.M., Marques J.F., Verissimo M.A. et al. Guidelines on Beta-thalassemia major - regular blood transfusion therapy: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: project guidelines: Associação Médica Brasileira. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016. V. 38, N 4. P. 341-345. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.09.003.
  27. Lau E.H., He X.Q., Lee C.K., Wu J.T. Predicting future blood demand from thalassemia major patients in Hong Kong // PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e81846. doi: 10.1371/journal.pone.0081846.
  28. Liunbruno G., Bennardello F., Lattanzio A., Piccoli P., Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells // Blood Transfus. 2009. V. 7(1). P. 49-64. doi: 10.2450/2008.0020-08.
  29. Mahachoklertwattana P., Yimsumruay T., Poomthavorn P., Chuansumrit A., Khlairit P. Acute effects of blood transfusion on growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in children with thalassemia // Horm Res. Paediatr. 2011. V. 75, N 4. P. 240-245. doi: 10.1159/000321189.
  30. Management of transfusion dependent thalassemia // Ministry of health Malaysia, 2013/ [http://www.mpaweb.org.my/file\\_dir/20755646044c43fccc36af5.pdf](http://www.mpaweb.org.my/file_dir/20755646044c43fccc36af5.pdf).
  31. Modell B., Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators // Bull. World Health Organ. 2008. V. 86. P. 480-487.
  32. Napolitano M., Gerardi C., Di Lucia A. et al. Hematopoietic peripheral circulating blood stem cells as an independent marker of good transfusion management in patients with  $\beta$ -thalassemia: results from a preliminary study // Transfusion. 2016. V. 56(4). P. 827-830. doi:10.1111/trf.13452.
  33. Taher A.T., Radwan A., Viprakasit V. When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia // Vox Sang. 2015. V. 108, N 1. P. 1-10. doi: 10.1111/vox.12201.
  34. Trincherio A., Marchetti M., Giaccherini C. et al. Platelet haemostatic properties in  $\beta$ -thalassaemia: the effect of blood transfusion // Blood Transfus. 2016. V. 9, N 1. doi: 10.2450/2016.0033-16.
  35. Trompeter S., Cohen A. Blood transfusion/ Thalassemia International Federation Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd Edition, 2014. P. 28-41 / <http://www.resonancehealth.com/images/files/clinician-information/patient-management-guidelines/TIF%20Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Transfusion%20Dependent%20Thalassaemia.pdf>.
  36. Vichinsky E., Neumayr L., Trimble S., Giardina P.J., Cohen A.R. et al. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME) // Transfusion. 2014. V. 54, N 4. P. 972-981. doi: 10.1111/trf.12348.
  37. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. 2010. V. 115. P. 4331-4336.
  38. Weidlich D., Kefalas P., Guest J.F. Healthcare costs and outcomes of managing  $\beta$ -thalassemia major over 50 years in the United Kingdom // Transfusion. 2016. V. 56, N 5. P. 1038-45. doi: 10.1111/trf.13513
  39. Zaidi U., Borhany M., Ansari S., Parveen S. et al. Red cell alloimmunisation in regularly transfused beta thalassemia patients in Pakistan // Transfus. Med. 2015. V. 25, N 2. P. 106-10. doi: 10.1111/tme.12196.

**Сведения о соавторе:**

Жибурт Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой трансфузиологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: г. Москва, 105203, ул. Ниж. Первомайская, 70. E-mail: ezhibert@yandex.ru. Тел.: 9852117951, факс 4994640454.