

## Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы

Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Наталья Андреевна Батманова [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru)

Трансфузии эритроцитарной массы/взвеси входят в современные стандарты сопроводительной терапии анемического синдрома при доброкачественных и злокачественных заболеваниях системы крови как у взрослых, так и у детей. Особенности метаболизма железа в организме человека при трансфузиях эритроцитсодержащих сред приводят к его повышенному накоплению в органах и тканях с развитием посттрансфузионной перегрузки железом. Клинические проявления данного состояния различны по степени тяжести, но при отсутствии хелаторной терапии могут привести к жизнеугрожающим осложнениям. В обзоре литературы описаны основные причины перегрузки железом, клинические проявления, а также диагностика и лечение избыточного накопления железа в организме.

**Ключевые слова:** перегрузка железом, хелаторная терапия, деферасирокс, миелодиспластический синдром, наследственные гемохроматозы

**Для цитирования:** Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):70–7.

### Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review

N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Packed red blood cells are important part of modern treatment recommendations of anemic syndrome in benign and malignant diseases of hematopoietic system in both adults and children. Special features of iron metabolism in the human body after erythrocytes-containing transfusions lead to its increased accumulation in organs and tissues and post-transfusion iron overload development. Clinical manifestation of post-transfusion iron overload varies, but in the absence of chelation therapy can lead to life-threatening complications. This literature review describes the main causes of iron overload, clinical features, and diagnosis and treatment of iron overload.

**Key words:** iron overload, chelation therapy, deferasirox, myelodysplastic syndrome, hereditary hemochromatosis

**For citation:** Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):70–7.

#### Информация об авторах

Н.А. Батманова: к.м.н., врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k.kirgizov@ronc.ru](mailto:k.kirgizov@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Information about the authors

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [k.kirgizov@ronc.ru](mailto:k.kirgizov@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**Вклад авторов**

Н.А. Батманова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме  
Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи  
С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

**Authors' contributions**

N.A. Batmanova: article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume  
T.T. Valiev, K.I. Kirgizov: article design development, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article  
S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Введение**

Заболевания системы крови представляют собой гетерогенную группу доброкачественных и злокачественных состояний, в лечении которых особое место отводится заместительной терапии компонентами крови. Около 1,1 % пациентов отделений педиатрического профиля в год в США являются реципиентами свежзамороженной плазмы, 2,1 % – эритроцитной взвеси и 4,8 % – концентрата тромбоцитов, что составляет около 425 000 доз гемокомпонентов в год. По данным ретроспективного исследования A.D. Slonim et al., проведенного на основании выписных эпикризов 1 млн пациентов педиатрического профиля, 5 % больных нуждались в трансфузиях гемокомпонентов, среди которых 17,5 % составляли новорожденные до 30 суток жизни [1]. У взрослых пациентов в рутинной практике наиболее распространенными гемокомпонентами для трансфузий являются эритроцитная взвесь и свежзамороженная плазма, реже используются концентрат тромбоцитов, криопреципитат и концентрат гранулоцитов, тогда как в педиатрической практике наиболее распространены трансфузии эритроцитной взвеси и концентрат тромбоцитов [2]. В моноцентровом исследовании F. Gauvin et al. заместительные трансфузии эритроцитной взвеси проводились 22 % пациентов после кардиохирургических операций, 21,6 % составляли недоношенные новорожденные, 10,9 % – больные со злокачественными новообразованиями и 9,6 % – с незлокачественными гематологическими заболеваниями [3].

Трансфузии эритроцитной взвеси – неотъемлемая часть сопроводительной терапии пациентов с анемическим синдромом, развившимся на фоне костномозговой недостаточности, индуцированной полихимиотерапией или патологическим процессом в костном мозге (апластической анемией, миелодиспластическим синдромом (МДС) и др.). Показанием к проведению трансфузии эритроцитной взвеси является снижение уровня гемоглобина ниже 7–8 г/дл при отсутствии жизнеугрожающих осложнений. Частота осложнений гемотрансфузионной терапии у пациентов педиатрического профиля составляет от 6,2 до 10,7 % на каждые 100 трансфузий эритроцитной взвеси. По данным исследований, частота развития посттрансфузионных осложнений у детей в 2,6 раза выше, чем у взрослых пациентов [2]. Спектр посттрансфузи-

онных осложнений включает развитие несовместимости по системе АВ0, различные реакции немедленного типа, включая анафилактический шок, острый гемолиз, развитие трансфузионно-ассоциированного острого легочного повреждения, развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также передачу бактериальных и вирусных инфекционных агентов при наличии инфицированного донора (гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, герпес 1, 2, 6, 8-го типов и др.).

**Патофизиология перегрузки железом**

Железо – необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток, который также является незаменимым элементом для большинства белков, включая гемоглобин и цитохромы. Железо участвует во многих важных этапах метаболизма клеток: обмен кислорода, синтез гема, продукция кислородных радикалов, синтез и репарация ДНК, рост и пролиферация клеток. В организме здорового человека содержится около 3–5 г железа, из которого большая часть – 2100 мг – входит в состав клеток крови и костного мозга. В состав эритроцитов входит около 60 % всего пула железа, оставшееся метаболически активное железо (около 25 %) находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях [4]. Избыточное железо в организме содержится в клетках ретикулоэндотелиальной системы, однако при избытке, превышающем ее накопительные функции, активно высвобождается в плазму крови. В настоящий момент описано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются: трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортёры (DMT-1, ферропортин), феррооксидазы и гепсидин. В норме количества трансферрина достаточно для связывания свободного железа, однако при дальнейшем росте уровня железа происходит дефицит трансферрина [5].

Ежедневная продукция эритроцитов в организме человека составляет около 80 % потребности в железе и требует 20–24 мг [5]. Это железо производится главным образом посредством макрофагально-опосредованного катаболизма гемоглобина из погибающих эритроцитов. Собственные эритроциты и клетки,

поступающие в организм с гемотрансфузиями, заканчивают свой жизненный цикл, разрушаясь системой фагоцитирующих макрофагов, после чего железо переходит в пул, связанный с трансферрином плазмы. Несвязанное с трансферрином железо плазмы захватывается клетками тканей и, таким образом, не подлежит контролю. Подобное неконтролируемое поступление железа, не зависящее от внутриклеточного пула, приводит к увеличению содержания свободного железа цитоплазмы. Следовательно, гомеостаз железа представляет собой замкнутую систему: от трансферрина плазмы до эритроцитов, от эритроцитов до макрофагов и от макрофагов до трансферрина плазмы соответственно [5, 6]. Для поддержания оптимального гомеостаза железа требуется баланс между абсорбцией и рециркуляцией, опосредованной макрофагами, из-за отсутствия в организме человека регулируемого врожденного механизма элиминации избытка железа [6, 7].

Не связанное с трансферрином железо плазмы депонируется в тканях с высоким уровнем рецепторов трансферрина (печень, сердце, гипофиз и поджелудочная железа) [7]. Внутриклеточные пулы являются ключевыми медиаторами токсичности железа.

Избыточное железо активно накапливается в сердечной мышце, вызывая развитие гипертрофии и дилатации миокарда, разрушение волокон миокарда и реже – фиброз. У политрансфузированных пациентов, не получавших хелаторную терапию, сердечная дисфункция может проявляться через 10 лет и более после проведенных гемотрансфузий в виде миокардита и развития легочной гипертензии.

Поражение печени является наиболее частой причиной смерти политрансфузированных пациентов. При отсутствии соответствующей хелаторной терапии в течение 2 лет после трансфузий гемокомпонентов происходит избыточное накопление коллагена и формирование портального фиброза.

Избыточное отложение железа в гипофизе приводит к нарушению полового созревания у 50 % пациентов подросткового возраста, у 5 % взрослых больных возможно развитие диабета. Накоплению избыточного железа также подвержены ткани щитовидной, парашитовидной желез, надпочечников, что может стать причиной легочной гипертензии, дилатации правых отделов сердца и рестриктивных нарушений легких. Патологические эффекты перегрузки железом со стороны органов и систем представлены в табл. 1.

В организме человека железо не синтезируется. В антенатальном периоде плод получает около 300 мг железа через плаценту от матери. После рождения ребенка стартовый запас железа быстро увеличивается за счет поступления пищевого железа: сначала из лактоферрина молочных продуктов, в дальнейшем – за счет гемового железа и железа растительных продуктов. После достижения возрастной нормы, содержание железа поддерживается на постоянном уровне путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05 % (< 2,5 мг) обще-

Таблица 1. Патологические состояния, обусловленные перегрузкой железом

Table 1. Pathological conditions due to iron overload

Орган-мишень <i>Target organ</i>	Патологические состояния <i>Pathological conditions</i>
Эндокринная система <i>Endocrine system</i>	Гипогонадизм, гипотиреозидизм, диабет <i>Hypogonadism, hypothyroidism, diabetes</i>
Сердце <i>Heart</i>	Увеличение риска внезапной сердечной смерти, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, аритмии <i>Increased risk of sudden cardiac death, myocardial infarction, congestive heart failure, arrhythmias</i>
Печень <i>Liver</i>	Увеличение риска развития цирроза и фиброза, функциональные нарушения, гепатит <i>Increased risk of developing cirrhosis and fibrosis, functional disorders, hepatitis</i>
Головной мозг <i>Brain</i>	Головокружения, головные боли, потеря памяти <i>Dizziness, headaches, memory loss</i>
Кости и суставы <i>Bones and joints</i>	Болевой синдром, артриты/артропатии, хондрокальциноз <i>Pain syndrome, arthritis/arthropathy, chondrocalcinosis</i>

го количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи и из желудочно-кишечного тракта, с потоотделением. Столько же (1–2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике [7].

В норме суточное поступление железа с пищей составляет 1–2 мг. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитной массы, полученной из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Таким образом, с 1 дозой эритроцитной массы больной получает 200–250 мг железа, что в 20 раз превышает норму. Известно, что больные большой формой талассемии с трансфузиями ежедневно получают 0,3–0,6 мг/кг железа, больным с МДС в течение 2 лет вводится около 100 доз эритроцитной массы, что составляет 20 г железа. Таким образом, при хронических трансфузиях ежемесячный избыток железа у взрослых составляет 1–1,5 г, у детей – 0,5–1,0 г [8].

#### Эпидемиология

В настоящий момент нет опубликованных исследований, определяющих распространенность перегрузки железом при различных нозологиях [9]. Риск перегрузки железом прямо пропорционален количеству гемотрансфузий при различных гематологических заболеваниях. По данным различных авторов, 28–34 % пациентов с МДС имеют крайне высокий риск перегрузки железом, однако подчеркивается, что высокая трансфузионная зависимость у таких больных ассоциирована с неблагоприятным исходным прогнозом заболевания [9].

#### Клинические синдромы перегрузки железом

Синдромы перегрузки железом делятся на наследственные, или врожденные, а также вторичные синдромы.



Классификация состояний, сопровождающихся перегрузкой железом (А. Siddique, 2012 г.) [10]:

1. Семейные или врожденные формы гемохроматозов:
  - 1.1. врожденный гемохроматоз;
  - 1.2. гомозиготная мутация в гене *C282Y*;
  - 1.3. гетерозиготная мутация в генах *C282Y*, *H63D*;
  - 1.4. другие мутации гена *HFE*.
2. Ювенильный гемохроматоз (мутация гена *HFE2*).
3. Мутация рецептора трансферрина (мутация гена *HFE3*).
4. Мутация ферропоэтина (мутация гена *HFE4*).
5. Ацерулоплазмения.
6. Атрансферринемия.
7. Перегрузка железом новорожденных.
8. Аутомно-доминантный гемохроматоз.
9. Приобретенная перегрузка железом:
  - 9.1. анемии перегрузки железом:
    - 9.1.1. эритробластическая анемия (бета-талассемия);
    - 9.1.2. сидеробластная анемия;
    - 9.1.3. хроническая гемолитическая анемия.
  - 9.2. Перегрузка железом, вызванная избыточным его поступлением с пищей.
  - 9.3. Хронические заболевания печени:
    - 9.3.1. гепатит С;
    - 9.3.2. алкогольная болезнь печени;
    - 9.3.4. жировой гепатоз;
    - 9.3.5. кожная порфирия.

Подавляющее большинство случаев системной перегрузки железом приходится на врожденные гемохроматозы, анемии, сопровождающиеся перегрузкой железом (талассемии, врожденные дизэритропоэтические анемии, сидеробластные анемии, МДС), а также вторичные формы перегрузки, вызванные трансфузиями эритроцитной взвеси.

Гемохроматоз – HLA-ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по аутомно-рецессивному типу, связанное с высоким всасыванием железа гастроинтестинальной слизистой, ведущим к патологической депозиции избытка железа в печени и других органах [10]. Распространенность наследственного гемохроматоза варьирует от 1 случая на 250 человек, проживающих в Северной Европе, в США насчитывается около 1 млн человек, предрасположенных к гемохроматозу и около 150 тыс. больных, у которых эта болезнь диагностирована. Таким образом, вероятность развития гемохроматоза составляет 0,33 % [11]. Около 10 % населения являются гетерозиготными носителями рецессивных генов. У больных гемохроматозом процесс избыточного накопления железа начинается с рождения, происходит медленно в течение всей жизни. Как правило, клиническая его манифестация у мужчин начинается в возрасте 40–60 лет, а у женщин, благодаря регулярным физиологическим кровопотерям, симптомы заболевания появляются только после менопаузы – этим объясняется, почему гемохроматоз диагностируется в 2–10 раз чаще у мужчин, чем у женщин [11].

### Диагностика перегрузки железом

Диагностика и оценка степени перегрузки железом может быть проведена как у пациентов, не получающих многократные трансфузии компонентов крови, так и у политрансфузированных больных. Клинические проявления, как правило, развиваются при тяжелой степени перегрузки железом и включают гепатит, гепатоцеллюлярную карциному, диабет и другие эндокринные нарушения, а также кардиомиопатию [12, 13]. Учитывая особенности накопления, портальный фиброз печени формируется в течение 2 лет от начала трансфузионной терапии, что в конечном итоге приводит к печеночной недостаточности. Накопление железа в сердце (чаще у пациентов пожилого возраста) сопряжено с развитием аритмий, сердечной недостаточности. Поражение сердца является причиной смерти больных большой талассемией [7]. У пациентов с МДС и наследственными трансфузионно-зависимыми анемиями часто ведущей причиной смерти является сердечная недостаточность, вызванная посттрансфузионной кардиомиопатией. Кроме того, железо может накапливаться в поджелудочной железе, щитовидной железе, гипофизе и других органах, приводя к нарушению роста и полового созревания у пациентов детского возраста [14, 15].

Стандартное обследование пациентов с перегрузкой железом включает тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр и диагностику сопутствующих заболеваний, оценку назначенного лечения. Наиболее доступным и распространенным методом в рутинной клинической практике является определение сывороточного ферритина [16].

Оптимальной является оценка уровня ферритина на момент диагностики и далее каждые 3 мес от момента назначения хелаторной терапии. У пациентов с незлокачественными заболеваниями кроветворной системы определение уровня ферритина рекомендуется перед каждой трансфузией эритроцитной взвеси, но не реже 1 раза в месяц [16]. Нормальные значения ферритина сыворотки у мужчин – 12–300 нг/мл, у женщин – 12–150 нг/мл. Низкий уровень ферритина свидетельствует об истощении запасов железа, уровень ферритина сыворотки выше 1000–2500 нг/мл является критерием диагностики перегрузки железом и требует начала хелаторной терапии. Уровень ферритина выше 2500 нг/мл является крайне высоким и требует исключения поражения органов-мишеней.

Уровень ферритина сыворотки коррелирует с количеством проведенных гемотрансфузий. Так, для повышения уровня ферритина выше 1000 нг/мл пациенту должно быть проведено не менее 20 трансфузий эритроцитной взвеси. Недостатком данного анализа является его низкая специфичность, поскольку уровень ферритина сыворотки опосредованно повышается при воспалении, различных инфекциях, некоторых злокачественных заболеваниях, дефиците витамина С. Для подбора хелаторной терапии и коррекции доз рутинный мониторинг ферритина рекомендуется проводить не реже 1 раза в 3 нед как у пациентов,

получающих эритроцитную взвесь, так и у больных после окончания специального лечения, получающих хелаторную терапию [17, 18].

Насыщение трансферрина железом – показатель, отражающий уровень свободного железа сыворотки/свободного внутриклеточного железа. При уровне насыщения трансферрина сыворотки выше 70 % уровень свободного вне-/внутриклеточного железа достоверно повышается [18]. Показатель насыщения трансферрина вариабелен в течение суток и может варьировать от 5 до 60 % от нормальных значений в течение 60 мин, в связи с этим мониторинг показателя предпочтителен утром натощак и используется в комплексной оценке степени перегрузки железом.

Наиболее точным и надежным способом определения перегрузки железом является концентрация железа в печени [16]. Стандартом для проведения данного исследования является биопсия печени, однако применение данного метода лимитировано у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, как правило, вследствие сопутствующей тромбоцитопении. Неинвазивной альтернативой может быть проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и печени в режимах R2, R2–, T2. По некоторым литературным данным [4], эффективность данного метода сопоставима с выполнением биопсии печени и коррелирует с исходным уровнем ферритина сыворотки. Проведение МРТ позволяет оценить степень накопления железа в различных органах-мишенях, что наиболее важно для миокарда. Истинную перегрузку сердечной мышцы практически невозможно определить с помощью других лабораторных тестов и содержания железа в печени.

#### Хелаторная терапия

Хелаторы – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо. Согласно современной концепции, больные, получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной взвеси, нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, целью которой служит снижение уровня токсичного лабильного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве ( $Fe^{2+}$ , НТВИ), снижение общих запасов железа в организме, что позволит предотвратить токсические эффекты свободного железа. Согласно различным рекомендациям, хелаторную терапию следует начинать после 10 трансфузий эритроцитной взвеси и уровне ферритина сыворотки выше 1000 нг/мл [19]. Хелаторная терапия не рекомендована к применению у детей до 2 лет в связи с возможными нежелательными эффектами, влияющими на развитие костной ткани и центральной нервной системы. В настоящее время в Европе и США разрешены к применению 3 препарата выбора – дефероксамин, деферазирокс, деферипрон, основными различиями которых являются путь введения, период полувыведения, а также нежелательные явления (НЯ).

#### Дефероксамин (Десферал™)

Дефероксамин получил широкое распространение в клинической практике в конце 1970-х годов у взрослых пациентов с талассемией и показал существенное сокращение органной дисфункции и улучшение общей выживаемости у этой группы больных [20]. Дефероксамин – хелатор с чрезвычайно высокой селективной тропностью к железу. Одна молекула дефероксаминна связывает один атом железа. Препарат образует стабильный комплекс с железом, предотвращая его вступление в дальнейшие реакции: связывает железо ферритина и гемосидерина (но не трансферрина), 100 частей дефероксаминна (по весу) связывают 5 частей железа; не взаимодействует с железом цитохрома, миоглобина и гемоглобина. Циркулирует в крови и медленно метаболизируется ферментами плазмы (к настоящему времени не все пути биотрансформации охарактеризованы достаточно). Легко выводится почками, некоторое количество выделяется с желчью и экскретируется с фекалиями, в связи с чем противопоказан пациентам с нарушением функции почек. Не вызывает увеличения экскреции электролитов и микроэлементов. Пиковая концентрация препарата достигается через 5–10 мин от начала внутривенной инфузии, при этом период полувыведения составляет не более 3 ч. В связи с коротким периодом полувыведения дефероксамин назначается преимущественно в виде длительных внутривенных инфузий, поскольку при пероральном приеме обладает крайне низкой биодоступностью. Учитывая особенности фармакокинетики, препарат назначается 5–7 р/нед, что не всегда является удобным для пациента, поскольку требует нахождения в стационаре.

Дефероксамин противопоказан к применению у детей до 3 лет, так как были зафиксированы НЯ со стороны осевого скелета – деминерализация костной ткани позвонков, задержка роста дистальных метафизов локтевых, лучевых и большеберцовых костей [15]. У взрослых пациентов описаны токсические эффекты на сетчатку, в том числе потеря центрального зрения, сенсоневральная глухота, кожная сыпь. Крайне редкими системными осложнениями являются острая дыхательная недостаточность, почечная недостаточность при применении высоких доз препарата. Учитывая особенности НЯ, при применении дефероксаминна необходимо проведение аудиометрии, осмотр врача-офтальмолога.

#### Деферазирокс (Джадену)

Деферазирокс одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для использования у пациентов с перегрузкой железом в 2005 г. В исследованиях у политрансфузированных пациентов с МДС деферазирокс показал достоверное снижение уровня ферритина сыворотки крови [14]. В исследовании II фазы также показано, что деферазирокс достоверно снижает накопление железа в печени у политрансфузированных пациентов с МДС [21].

Деферазирокс в проведенных клинических исследованиях показал хорошую переносимость и незначительное количество побочных эффектов (умеренная тошнота, эпизодическая рвота, абдоминальный болевой синдром, кожная сыпь) [22]. Следует отметить, что перечисленные НЯ были характерны для пожилых пациентов, больных с нарушениями функций печени и почек, а также пациентов с крайне высоким риском развития вторичного МДС. При применении препарата в рутинной практике необходим периодический мониторинг функций почек и печени.

Назначение хелаторной терапии деферазироксом показано в следующих клинических ситуациях.

1. Наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных:

- с наследственной патологией эритрона: талассемия, серповидно-клеточная анемия и другие редкие формы наследственных гемолитических анемий;

- с МДС низкой степени риска (рефрактерная анемия, в том числе с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром), с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года;

- первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом.

2. Наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластомами или МДС, ожидающих проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Деферазирокс выпускается в пероральной форме и обладает длительным периодом полувыведения (14 ч), что является преимуществом для пациентов. У больных с низкой трансфузионной нагрузкой (< 2 единиц эритроцитной массы в месяц) назначение деферазирока в дозе 10 мг/кг/сут является достаточным для снижения содержания железа в ткани печени. У больных со средней (2–4 ед/мес) и высокой (> 4 ед/мес) трансфузионной нагрузкой эффективными дозами деферазирока являются 20 мг/кг/сут и 30 мг/кг/сут соответственно [8].

#### **Деферипрон (в Российской Федерации не зарегистрирован)**

Препарат зарегистрирован более 25 лет назад для лечения пациентов с талассемией и перегрузкой железом в 59 странах мира. На основании результатов 12 проведенных исследований, в 2011 г. одобрен FDA в США для терапии пациентов с талассемией и сопутствующей перегрузкой железом с неудовлетворительным ответом на предшествующую терапию дефероксамином/деферазироксом. Железосвязывающая способность препарата ниже, чем у других хелаторов, однако, по данным литературы, достоверное снижение уровня ферритина сыворотки отмечалось не менее чем у 73 % больных МДС с уровнем ферритина сыворотки < 2000 мг/дл, и у 43 % пациентов с уровнем ферритина сыворотки > 2000 мг/дл. Препарат также достоверно снижает накопление избыточного железа в сердце и паренхиме печени [23].

Деферипрон может применяться как внутрь, так и в виде внутривенных инфузий, что делает удобным его применение в клинической практике. Однако препарат имеет широкий спектр побочных эффектов, лимитирующих его применение. Наиболее часто встречаются нейтропения и агранулоцитоз (3–4 % пациентов), длительность которого может составлять от 4 до 124 дней [24]; костные боли и артрит (до 39 % пациентов), реже наблюдаются недостаточность цинка и различные нарушения функции печени, включая фиброз. Учитывая высокий риск развития НЯ, 13–30 % пациентов лечение деферипроном было прекращено. Учитывая частое развитие агранулоцитоза, применение препарата у детей ограничено и возможно с возраста 12 лет.

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и/или пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение уровня креатинина сыворотки крови. У больных, ожидающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, хелаторная терапия проводится до момента планируемой трансплантации.

На протяжении всей хелаторной терапии необходим рутинный мониторинг ферритина сыворотки [25]. Цель хелаторной терапии – снижение уровня ферритина сыворотки и поддержание его ниже 1000 нг/мл. При необходимости заместительных гемотрансфузий хелаторную терапию следует продолжить даже в случае нормализации ферритина сыворотки ниже 1000 нг/мл. Прерывание терапии рекомендуется в случае непереносимости хелаторов либо достижения уровня ферритина сыворотки ниже 1000 нг/мл и вне зависимости от трансфузий эритроцитной взвеси [25].

На протяжении всей хелаторной терапии необходим мониторинг витальных функций, креатинина сыворотки, мочевины, клинический анализ крови с динамическим мониторингом уровня нейтрофилов и тромбоцитов.

Особенности хелаторной терапии перегрузки железом представлены в табл. 2.

#### **Заключение**

Таким образом, современные успехи детской гематологии стали результатом не только интенсивных риск-адаптированных программ лечения, но и сопроводительной терапии, одно из центральных мест в которой занимают гемотрансфузии. Заместительная терапия эритроцитсодержащими трансфузионными средами позволяет компенсировать полиорганную дисфункцию, обусловленную анемическим синдромом, и вовремя начать следующий этап лечения основного заболевания. Тем не менее помимо риска иммунных и инфекционных

Таблица 2. Характеристика препаратов для лечения перегрузки железом

Table 2. Characterization of drugs for the treatment of iron overload

Параметр <i>Parameter</i>	Дефероксамин <i>Deferoxamine</i>	Деферазирокс <i>Deferasirox</i>	Деферипрон <i>Deferiprone</i>
Дозировка <i>Dosage</i>	0,5–1,0 мг/кг/сут внутримышечно 20–40 мг/кг/сут подкожно <i>0.5–1.0 mg/kg/day intramuscularly 20–40 mg/kg/day subcutaneously</i>	20–40 мг/сут <i>per os</i> 20–40 мг/сут <i>per os</i>	75–100 мг/кг/сут <i>per os</i> 75–100 мг/кг/сут <i>per os</i>
Путь введения <i>Way of introduction</i>	Только парентерально <i>Parenteral only</i>	Пероральный (таблетки) <i>Oral (tablets)</i>	Пероральный (таблетки/раствор) <i>Oral (tablets/solution)</i>
Период полувыве- дения (ч) <i>Half-life (hours)</i>	0,5	8–16	2–3
Путь выведения <i>Excretion path</i>	Моча, кал <i>Urine, feces</i>	Кал <i>Feces</i>	Моча <i>Urine</i>
Токсичность и по- бочные эффекты <i>Toxicity and side effects</i>	Аллергические реакции немедленного типа, воспалительные инфильтраты в местах введения, повреждение сетчатки, потеря слуха, остеопороз, задержка роста <i>Allergic reactions of immediate type, inflammatory infiltrates at the injection sites, retinal damage, hearing loss, osteoporosis, growth retardation</i>	Протеинурия, почечная недостаточность, умерен- ная гастроинтестинальная токсичность, желудочное кровотечение – редко <i>Proteinuria, renal failure, mild gastrointestinal toxicity, gastric bleeding – rarely</i>	Гастроинтестинальная токсичность, артралгии, агранулоцитоз <i>Gastrointestinal toxicity, arthralgia, agranulocytosis</i>
Необходимый скрининг <i>Screening required</i>	Осмотр врача-офтальмолога, аудиомет- рия <i>Examination by an ophthalmologist, audiometry</i>	Общий анализ мочи, креа- тинин сыворотки, мочевины сыворотки <i>Urinalysis, serum creatinine, serum urea</i>	Общий анализ мочи, креатинин сыворотки, ферменты печени, осмотр врача-офтальмолога, аудиометрия – 1 р/мес, по показаниям – чаще <i>General urine analysis, serum creatinine, liver enzymes, examination by an ophthalmologist, audiometry – 1 time/ month, if indicated – more often</i>
Преимущества <i>Benefits</i>	Возможность длительного назначения, внутривенный способ введения <i>Long-term use, intravenous route of administration</i>	Длительный период полу- выведения, удобный режим дозирования <i>Long half-life, convenient dosing regimen</i>	Более эффективен в случае развития кардиомиопатии <i>More effective in case of developing cardiomyopathy</i>

осложнений гемотрансфузии эритроцитной массы/взвеси несут риск непосредственных и отдаленных патологических состояний, обусловленных перегрузкой железом. Грамотное определение показаний к гемотрансфузиям, мониторинг показателей обмена железа и контроль функций сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем помогают своевременно диагностировать такое грозное осложнение гемотрансфузионной терапии, как вторичный

гемохроматоз. Отягощенный гемотрансфузионный анамнез должен насторожить педиатров и терапевтов в отношении определения показаний для консультации кардиолога, эндокринолога, гепатолога у лиц, излеченных в детстве от заболеваний системы крови. Лабораторный мониторинг основных показателей обмена железа позволяет в оптимальные сроки начать хелаторную терапию препаратом, наиболее подходящим с учетом возраста больного.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Slonim A.D., Joseph J., Turenne W., Sharangpani A., Luban N.L.C. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008;48(1):73–80. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01484.
- Bercovitz S., Josephson C. Transfusion considerations in pediatric hematology and oncology. *Hematol Oncol Clin North America* 2019;33(5):903–13. doi: 10.1016/j.hoc.2019.05.011.
- Gauvin F., Champagne M., Robillard P. Long-term survival rate of pediatric patients after blood transfusions. *Transfusion* 2008;48(5):801–8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01614.
- Jang J.H., Lee J.-H., Yoon S.-S., Jo D.-Y., Kim H.-J., Chung J., Lee J.W. Korean guideline for iron chelator therapy in transfusion-induced iron overload. *J Korean Med Sci* 2013;28:1563–72. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1563.
- Wrighting D., Andrews N. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Curr Top Dev Biol* 2008;82:141–67. doi: 10.1016/S0070-2153(07)00006-3.
- Brissot E., Bernard D., Loreal O., Brissot P., Troadec M.-B. Too much iron: a mask foe for leukemias. *Blood Rev* 2020;39:100617. doi: 10.1016/j.blre.2019.100617.
- Som D., Jodie B.L. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int* 2017;21(Suppl 1):6–20. doi: 10.1111/hdi.12542.
- Савченко В.Г., Абдулкадыров К.М., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Голеньков 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 деферазирока в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у больных миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий. *Гематология и трансфузиология* 2015;60(4):7–14. [Savchenko V.G., Abdulkadyrov K.M., Maschan A.A., Smetanina N.S., Golenkov A.K., Kokhno A.V., Sysoeva E.P., Savinova M.T., Shelehova T.V., Finogenova N.A., Zubarovskaya L.S., Kaplanov K.D., Kravchenko E.G., Lopatina E.G. Open multi-center trial evaluating the efficacy of deferasirox therapy for posttransfusion iron overload in patients with myelodysplastic syndromes, thalassemia and other anemias. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2015;60(4):7–14. (In Russ.)].
- List A.F. Iron overload in myelodysplastic syndromes. Diagnosis and management. *Cancer control* 2010;17 Suppl:2–8. doi: 10.1177/107327481001701s01.
- Siddique A., Kowdley K.V. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(8):876–93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05051.
- Циммерман Я.С. Первичный (наследственный) гемохроматоз. *Клиническая медицина* 2017;95(6):513–8. doi: 0.18821/0023-2149-2017-95-6-513-518. [Timmerman Ya.S. Primary (Hereditary) hemochromatosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2017;96(6):513–8. (In Russ.)].
- Emy P.Y., Levin T.L., Sheth S.S., Ruzal-Shapiro C., Garvin J., Berdon W.E. Iron overload in reticuloendothelial systems of pediatric oncology patients who have undergone transfusions: MR observations. *Am J Roentgenol* 1997;168:1011–5. doi: 10.2214/ajr.168.4.9124106.
- Shan J., Kurtin E.S., Arnold L., Lindroos-Kolqvist P., Tinsley S. Management of transfusion-related iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2012;16 Suppl:37–46. doi:10.1188/12. CJON.S1.37-46.
- Gattermann N. Overview in guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24–9. doi: 10.1007/s12185-008-0118-z.
- Kushner J.P., Porter J.P., Olivieri N.F. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;47–61. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.47.
- Coates T., Wood J. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol* 2017;177(5):703–16. doi: 10.1111/bjh.14575.
- Brissot P., Troadec M.-B., Loreal O., Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases. *Transfus Clin Biol* 2019;26(1):80–8. doi: 10.1016/j.tracl.2018.08.006.
- Trinder D., Fox C., Vautier G., Olynyk J.K. Molecular pathogenesis of iron overload. *GUT* 2002;51(2):290–5. doi: 10.1136/gut.51.2.290.
- Delea E.T., Edelsberg J., Sofrygin O., Thomas S.K., Baladi J.F., Phatak P.D., Coates T.D. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion* 2007;47(10):1919–29. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01416.x.
- Baran E.J. Chelation therapies: a chemical and biochemical perspective. *Curr Med Chem* 2010;17(31):3658–72. doi: 10.2174/092986710793213760.
- Goldberg K.E., Neogi S., Lal A., Higa A., Fung E. Nutritional deficiencies are common in patients with transfusion-dependent thalassemia and associated with iron overload. *J Food Nutr Research* 2018;6(10):674–81. doi:10.12691/jfnr-6-10-9.
- Bollig C., Schell L.K., Rucker G., Allert R., Motschall E., Niemeyer C.M., Bassler D., Meerpohl J.J. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(8):CD007476. doi: 10.1002/14651858.CD007476.pub3.
- Messa E., Ciloni D., Saglio G. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Adv Hematol* 2010;2010:756289. doi: 10.1155/2010/756289.
- Kontoghiorghes C.N., Kontoghiorghes G.J. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Devel Therapy* 2016;10:465–81. doi: 10.2147/DDDT.S79458.
- Leitch A.H., Gatterman N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding questions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;141:54–72. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.002.

Статья поступила в редакцию: 21.08.2020. Принята в печать: 29.08.2020.  
 Article was received by the editorial staff: 21.08.2020. Accepted for publication: 29.08.2020.