

Клинические рекомендации

Талассемия

Кодирование по
Международной
статистической
классификации болезней и
проблем, связанных со
здоровьем:

D56.0 D56.1 D56.2 D56.3 D56.4 D56.8 D56.9

Возрастная группа: **дети/взрослые**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель, д.м.н.

Е.Н. Паровичникова

- Российское общество детских гематологов и онкологов

Президент общества, д. м. н., профессор

С.Р. Варфоломеева



Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	13
Критерии установления диагноза/состояния:	13
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования	17
2.5 Иные диагностические исследования	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	20
3.1 Немедикаментозная терапия	20
3.2 Трансфузионная и хелаторная терапия	21
3.3 Лекарственная терапия	23
3.4 Спленэктомия	26
3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	27
3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови	29
3.6 Обезболивание	29
3.7. Диетотерапия	29
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	30
4.1 Психосоциальная реабилитация при талассемии	30
4.2 Медицинская реабилитация	31
4.3 Санаторно-курортное лечение	31
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	31
5.1 Профилактика осложнений	31
5.2 Диспансерное наблюдение	32
6. Организация оказания медицинской помощи	33

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	34
Кардиологические осложнения при талассемии	34
Печень при талассемии	34
Эндокринные нарушения	34
Инфекционные осложнения	35
Критерии оценки качества медицинской помощи	36
Список литературы	36
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	48
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	51
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	52
Приложение А3.1 График мероприятий при диспансерном наблюдении	52
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	58
Б1. Диагностический алгоритм при ТЗТ	58
Б2. Диагностический алгоритм при ТНЗТ	60
Б3. Оценка перегрузки железом и алгоритм ведения пациентов с ТНЗТ	61
Б4. Лечебная тактика при ТНЗТ (например, промежуточной форме β -талассемии)	61
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	66
Приложение Г1. Шкала оценки степени тяжести E/β -талассемии	66
Приложение Г2. Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ)	66

Список сокращений

ЛС	– концентрация железа в печени
МСН	— среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСV	– средний размер эритроцита
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
БКГ	– бриллиантовый крезиловый синий краситель
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ	- высокоэффективная жидкостная хроматография
ГГТ	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГСК	- гемопоэтические стволовые клетки
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСЭ	– медико-социальная экспертиза
НЖСС	– ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки
НПФГ	– наследственное персистирование фетального гемоглобина
НТЖ	– насыщение трансферрина железом
ОАК	– общий (клинический) анализ крови развернутый
ОАМ	– общий (клинический) анализ мочи
ОЖСС	– общая железосвязывающая способность
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РТПХ	– реакция трансплантат против хозяина
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТЗТ	– трансфузионно зависимая талассемия
ТНЗТ	– трансфузионно независимая талассемия
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФПП	– функциональная проба печени
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭМГ	– экстрамедуллярный гемопоэз
ЭМОЛТ	- эритроцитная масса, отмытая от лейкоцитов и тромбоцитов

Термины и определения

Агранулоцитоз – число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

Анемия – снижение содержания гемоглобина

Аутосомно-рецессивное наследование заболеваний – вид наследования, при котором генетически обусловленная болезнь проявляется в том и только в том случае, если «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей и при этом не содержится в половых (X и Y) хромосомах

Альфа-глобин – один из двух белков, необходимых для образования гемоглобина

Бета-глобин – один из двух белков, необходимых для образования гемоглобина взрослого типа

Биопсия – взятие небольшого образца ткани в диагностических целях

Вакцинопрофилактика – введение вакцин для профилактики инфекций

Донорские эритроциты – эритроцитсодержащие компоненты донорской крови (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, ЭМОЛТ)

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов в периферической крови

Нормохромная анемия – анемия с нормальным МСН эритроцитов

Рентгеноденситометрия – измерение минеральной плотности костей

Ретикулоцитопения – снижение числа ретикулоцитов в периферической крови

Тромбоцитоз – повышение числа тромбоцитов в периферической крови

Тромбоцитопения – снижение числа тромбоцитов в периферической крови

Хелатор – вещество, образующее устойчивое нетоксичное соединение с металлом (в данном случае с железом), способное покинуть организм

Хелаторная терапия – использование хелаторов с лечебной целью

Эритробластопения – снижение числа эритробластов в костном мозге

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Талассемии представляют собой гетерогенную группу нарушений гемоглобина, при которой в результате нарушенного синтеза одной или более глобиновых цепей частично или полностью угнетается синтез нормального гемоглобина. Были описаны несколько типов талассемии, которые получили название в соответствии с пораженной глобиновой цепью. Наиболее распространенными и клинически важными являются α -, $\delta\beta$ - и β -талассемии [1–3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Нормальная молекула гемоглобина (Hb) состоит из пары симметричных димеров, образованных путем ассоциации одной α -глобиновой цепи с одной не α -глобиновой цепью. Все Hb человека содержат две α или α -подобные (ζ) цепи и две не- α (ϵ , γ , δ или β) цепи. Структура гемоглобина обеспечивает быстрое насыщение его кислородом в альвеолах легких и контролируемый транспорт кислорода в ткани. Синтез глобиновых цепей включается последовательно в процессе онтогенеза с формированием нормального гемоглобина:

а) «эмбриональный» гемоглобин, который обнаруживается с 3 по 10 неделю созревания плода, и представляет собой тетрамеры $\zeta_2\epsilon_2$, $\alpha_2\epsilon_2$ и $\zeta_2\gamma_2$;

б) «фетальный» гемоглобин (HbF $\alpha_2\gamma_2$), который является основным носителем кислорода у плода;

в) «взрослый» гемоглобин (HbA $\alpha_2\beta_2$), который замещает HbF сразу после рождения;

г) малый компонент «взрослого» гемоглобина – HbA2 ($\alpha_2\delta_2$).

В нормальных условиях эритроциты взрослого человека содержат приблизительно 98% HbA, 2% HbA2 и следы HbF.

Синтез различных глобиновых цепей регулируется двумя генными кластерами: α -глобиновый кластер расположен на верхушке короткого плеча 16 хромосомы; β -глобиновый кластер на коротком плече 11 хромосомы.

В течение первых пяти недель внутриутробного развития кроветворение осуществляется примитивными эритробластами желточного мешка. На шестой неделе гестации эритропоэз переходит в печень. При этом синтез ζ -глобиновых цепей уменьшается, а синтез α -глобиновых цепей активируется и сохраняется в течение всего

последующего внутриутробного и постнатального развития. В постнатальном периоде синтез глобиновых цепей происходит в эритроблестах костного мозга.

При нарушении баланса синтеза глобиновых цепей за счет уменьшения продукции α - или β -глобина или за счет увеличения синтеза α -глобина развивается талассемия (α -талассемия или β -талассемия) [1–4].

В настоящее время в зависимости от тяжести клинического течения и потребности в трансфузионной терапии эти синдромы талассемии можно разделить в зависимости от фенотипа на две основные группы: 1. Трансфузионно зависимые талассемии (ТЗТ), 2. Трансфузионно независимые талассемии (ТНЗТ).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Данные о глобальной эпидемиологии талассемии, особенно ТНЗТ, скудны [5]. Ежегодно в мире около 68 000 детей рождаются с различными синдромами талассемии [6–8]. В-талассемия широко распространена, от 80 до 90 миллионов человек являются носителями по всему миру (1,5% мирового населения). Примерно половина этих носителей происходят из Юго-Восточной Азии [9]. Около 23 000 детей рождаются с трансфузионно-зависимой β -талассемией, меньшее число имеют форму ТНЗТ β -талассемии [3,6,8]. В Российской Федерации по данным регистра ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по состоянию на январь 2024 года на учете в возрасте до 21 года состоит 163 пациента с большой формой, 66 пациентов с промежуточной формой β -талассемии и 496 чел. с малой формой β -талассемии, 56 чел. с различными формами α -талассемии [10].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D56.0 – Альфа-талассемия

D56.1 – Бета-талассемия

D56.2 – Дельта-бета-талассемия

D56.3 – Носительство признака талассемии

D56.4 – Наследственное персистирование фетального гемоглобина (НПФГ)

D56.8 – Другие талассемии

D56.9 – Талассемия неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1. α -Талассемия – это гемолитическая анемия вследствие дефицита синтеза α глобина в результате потери или повреждения одного или нескольких α -глобиновых генов. Снижение синтеза α цепей приводит к накоплению свободных γ - и β -глобиновых цепей и формированию из них тетрамеров - γ_4 (Hb Bart's) и нестабильного β_4 (Hb H), с последующим ускорением разрушения эритроцитов. Эти тетрамеры обладают очень высоким сродством к кислороду и не могут выполнять функцию переноса кислорода. Клиническая картина тяжелой α -талассемии является следствием комбинации гипохромной анемии, гемолиза и дефектного транспорта кислорода по причине различных количеств физиологически неэффективного Hb в эритроцитах. В результате, степень тканевой гипоксии значительно больше, чем можно ожидать от имеющейся степени анемии.

Клинически α -талассемия делится на четыре группы: «немое» носительство, α -талассемия с минимальными изменениями, гемоглобинопатия H (HbH), α -талассемия с водянкой плода. Тяжесть фенотипического проявления α -талассемии прямо пропорциональна снижению α -глобинового синтеза.

- «Немое» носительство – потеря одного α -глобинового гена ($-\alpha/\alpha\alpha$). Фенотипически «немые» носители α -тал трудно отличимы от здоровых. MCV обычно в пределах 78-80 фл при этом MCH может быть на нижней границе нормы. Все другие гематологические параметры соответствуют референтным значениям. Некоторые «немые» носители могут иметь даже нормальные показатели MCV в пределах 80-85 фл. В периоде новорожденности некоторые из них имеют небольшие количества Hb Bart's в крови (менее 2%), которое исчезает в течение первых месяцев жизни.
- α -Талассемия с минимальными изменениями – заболевание, развивающееся при потере двух α -глобиновых генов ($-\alpha/-\alpha$, $--/\alpha\alpha$, $-\alpha/\alpha^T\alpha$ и $\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$). Эти пациенты как правило не имеют клинических проявлений. Лабораторные исследования их крови выявляют микроцитоз с MCV в пределах 70-75 фл, гипохромию с MCH в пределах 18-22 пг, повышение числа эритроцитов, дисбаланс в α/β биосинтетического соотношения (около 0,6), относительное содержание Hb A₂ на нижней границе нормы. Некоторые, особенно дети, могут иметь легкую анемию, что при наличии легкого микроцитоза с гипохромией часто приводит к ошибочному диагнозу железодефицитной анемии. Все новорожденные при этом состоянии имеют 5-10% Hb Bart's в крови, который исчезает в течение первых месяцев жизни.
- Гемоглобинопатия H - средней тяжести гемолитическое заболевание, сопровождающееся повышенной усталостью, общим дискомфортом, спленомегалией,

является результатом потери трех из четырех α -глобиновых генов ($--/-\alpha$, $--/\alpha^T\alpha$ или $\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$). Тяжесть этого состояния может значительно варьировать. Большинство пациентов (генотип $--/-\alpha$ или $--/\alpha^T\alpha$) относятся к ТНЗТ и нуждаются в заместительных трансфузиях донорских эритроцитов в основном при интеркуррентных заболеваниях, оперативных вмешательствах или беременности. Остальные, с генотипом $\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$, - трансфузионно зависимы с рождения. Гематологическими находками являются анемия от легкой до среднетяжелой степени с микроцитозом и гипохромией. Морфология эритроцитов значительно изменена – базофильная пунктация, изменение формы в виде мишеневидных и каплеобразных эритроцитов. При окраске бриллиантовым крезиловым синим видны преципитаты Hb H в виде множественных точечных включений, которые превращаются в большие агрегаты после спленэктомии. *In vitro* биосинтез цепей демонстрирует значительное снижение α/β соотношения ($\sim 0,3$).

- α -Талассемия с водянкой плода развивается при потере всех четырех α -глобиновых генов ($--/--$) является не совместимой с жизнью и приводит к мертворождению с водянкой плода. Основной Hb у этих плодов – Hb Bart's (γ_4). Остаточный синтез эмбриональной ζ -глобиновой цепи обеспечивает образование следового количества тетрамера Hb (Hb Portland) у плода в течение второй половины беременности. Более 50% новорожденных – мертворожденные на разных сроках беременности, оставшиеся погибают в первые часы жизни.

2. β -талассемия

Три клинических синдрома связаны с различиями в степени тяжести и исторически названы большая форма β -талассемии, малая форма β -талассемии и промежуточная форма β -талассемии. Тяжесть клинической картины β -талассемии прямо пропорционально степени дисбаланса глобиновых цепей и зависит в основном от остаточной продукции β -глобиновых цепей. Два других фактора могут оказывать положительное влияние на дисбаланс цепей: повышение продукции γ -глобиновых цепей и уменьшение синтеза α -глобиновых цепей вследствие сонаследования α -талассемии.

- Большая форма β -талассемии – типичные клинико-гематологические черты заболевания появляются на 3-6 месяце жизни, после переключения глобинового синтеза на взрослый тип, и проявляются в виде тяжелой гипохромной, микроцитарной, гемолитической анемии, требующих регулярных гемотрансфузий для поддержания адекватного Hb. У детей, не получающих заместительную терапию донорскими эритроцитами, тяжелая анемия приводит к ранней смертности в возрасте 3-4 лет (β^0 -тал) или в возрасте 8-12 лет (β^+ -тал). К клиническим

проявлениям также относятся прогрессирующее увеличение печени и селезенки, типичные изменения плоских костей за счет экспансии костного мозга и патологические переломы трубчатых костей. Вторичный гиперспленизм, приводящий к тромбоцитопении, лейкопении и ускоренному разрушению трансфузированных эритроцитов, еще больше осложняет клиническую картину. Задержка роста и полового развития начинает обращать на себя внимание к 10 годам. Течение заболевания у неадекватно леченных больных осложняется перегрузкой железа в результате трансфузий и повышенной всасываемости железа в кишечнике. Гематологически большая форма β -талассемии имеет в дополнении к глубокой анемии типичные изменения морфологии эритроцитов в виде гипохромии, микроцитоза, анизопокилоцитоза, полихромазии, фрагментации, базофильной пунктации, многочисленных нормобластов в периферической крови. Число ретикулоцитов обычно невысоко в виду массивной деструкции эритроидных предшественников в костном мозге. Костный мозг гиперклеточный, с выраженной гиперплазией эритроидного ростка с бедно гемоглобинизированными нормобластами.

Без заместительной терапии среднее содержание Hb составляет 50-60 г/л у гомозигот по β^0 -талассемии, и несколько выше - около 70 г/л у гомозигот по β^+ -талассемии. Относительное содержание Hb A₂ варьирует в значительных пределах, Hb F всегда повышено и может составлять до 98% от общего Hb.

- Малая форма β -талассемии. Гетерозиготы по β^+ -талассемии как правило бессимптомны, Hb на нижней границе нормы, гетерозиготы по β^0 -талассемии имеют анемию 1 степени. Эритроцитарные индексы MCV и MCH снижены до типичного значения в 60-70 фл (норма 85-92 фл) и 20-25 пг (норма 27-32 пг), соответственно. Гематологические характеристики включают также микроцитоз, гипохромия, анизопокилоцитоз с мишеневидностью и базофильной пунктацией эритроцитов периферической крови, и легкую эритроидную гиперплазию в костном мозге. Увеличение селезенки редко и обычно весьма незначительно. Диагностическим тестом является количественная оценка соотношения типов гемоглобина (фракции гемоглобина): Hb A₂, который как правило в 2 раза выше нормы (норма 2-3,5%), Hb F слегка повышен в половине случаев до $\leq 5\%$. *In vitro* биосинтез цепей глобина выявляет дефицит β цепей, α/β соотношение 1,5-2,0 (норма 0,9-1,1). Крайне редко гетерозиготы по β^{++} -талассемии могут иметь нормальные значения Hb F, Hb A₂, MCV и MCH.

- Промежуточная форма β-талассемии – объединяет весь спектр клинических синдромов по тяжести между большой и малой формами β-талассемии. Пациенты с промежуточной формой β-талассемии обычно в состоянии поддерживать содержание Hb в диапазоне 65-90 г/л, имеют гепатоспленомегалию типичную «талассемическую» деформацию плоских костей скелета и могут обходиться без регулярных заместительной трансфузий донорских эритроцитов.

3. Hb Lepore и δβ-талассемия

Гемоглобины с гибридными цепями относятся согласно классификации к группе количественных гемоглобинопатий, ярким представителем которой является Hb Lepore. В процессе негомологичного кроссинговера образуются 2 аномальные хромосомы: Lepore – хромосома с ~7 kb делецией, которая имеет δβ гибридный ген вместо нормальных δ и β генов, и «анти-Lepore» – хромосома, имеющая нормальные δ и β гены и сливной βδ ген между ними. Гомозиготное состояние Hb Lepore может привести к средним или тяжелым трансфузионно-зависимым талассемическим синдромам.

Характеристика основных форм талассемий в зависимости от генетического дефекта представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика форм талассемий

	Генотип	Признаки	тяжесть
Альфа-талассемия			
Бессимптомное носительство	-α/αα, αα/α ^T α	↓ MCV, ↓ MCH	0
Минимальные проявления	--/αα, -α/-α, -α/α ^T α	Анемия 1 ст, ↓ MCV, ↓ MCH	1+
Гемоглобинопатия H	--/-α, --/α ^T α, α ^T α/α ^T α	Анемия 2-3 ст, ↓ MCV, ↓ MCH, спленомегалия, HbH, часто требуются заместительные трансфузии	2+
Гемоглобинопатия Bart's	- - / - -	Водянка плода, анемия 3 ст., ↓ MCV, ↓ MCH, гепатоспленомегалия, Hb Bart, трансфузионная зависимость с внутриутробного периода	4+
β-талассемия			
Немое носительство	β ⁺ /β; β ⁺ /β	Незначительное снижение MCV и MCH	0
Малая форма	β ⁺ /β ⁺ ; β ⁺ /β ⁺ ; β ⁺ /β ⁺ ; β ⁰ /β	Анемия 1 ст, ↓ MCV, ↓ MCH, незначительная спленомегалия	0-1

Промежуточная форма	β^+/β^0 ; β^{++}/β^0 или сочетание β^+/β или β^0/β с трипликацией /квадрипликацией α генов ($\alpha\alpha\alpha$ или $\alpha\alpha\alpha\alpha$) Или β^+/β^+ , β^+/β^0 , β^0/β^0 в сочетании с α -талассемией или с повышенным синтезом γ - глобиновых цепей	Анемия 2-3 ст, \downarrow MCV, \downarrow MCH, значительная спленомегалия, гепатомегалия, часто требуется заместительные трансфузии	2-3
Большая форма	β^0/β^0 , β^0/β^+ , β^0/β^+	Анемия 3 ст, \downarrow MCV, \downarrow MCH, значительная спленомегалия, гепатомегалия; трансфузионная зависимость	4+

β^{++} - продукция β -глобиновой цепи незначительно снижена; β^+ - продукция β -глобиновой цепи значительно снижена; β^0 - продукция β -цепи полностью отсутствует.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления α -талассемии проявляются с рождения, в тяжелом случае – гемоглобинопатия Bart's – внутриутробно. Пациенты с α -талассемией с минимальными изменениями имеют минимальные клинические проявления в виде бледности, повышенной утомляемости только на фоне интеркуррентных заболеваний.

Гемоглобинопатия H в клинической картине имеет минимальные признаки гемолиза, сопровождающиеся повышенной усталостью, общим дискомфортом, спленомегалией. При этом степень тканевой гипоксии не соответствует степени снижения гемоглобина, т.к. часть гемоглобина, а именно Hb H, у этих пациентов не участвует в транспорте газов. Степень анемии может варьировать от средней до тяжелой в зависимости от генотипа α -талассемия.

Клинические проявления большой формы β -талассемии обычно появляются через 3-6 месяцев, когда развивается тяжелая микроцитарная анемия, легкая желтуха и гепатоспленомегалия. Пациенты с таким заболеванием плохо растут, прогрессирует бледность кожных покровов. У таких пациентов могут возникать сложности с кормлением, появляться раздражительность, повторяющиеся эпизоды повышения температуры тела в связи с гиперметаболическим состоянием или интеркуррентной инфекцией и нарастающее

увеличение размеров живота в связи с увеличением селезенки и печени. В некоторых регионах с ограниченными медицинскими ресурсами клиническая картина у пациентов, не получавших лечения или достаточного количества трансфузий донорских эритроцитов, характеризуется задержкой роста, бледностью, желтухой, слабо выраженной мускулатурой, наружным отклонением голени, гепатоспленомегалией, трофическими язвами на ногах, появлением опухолей вследствие ЭМГ и изменениями скелета из-за экспансии костного мозга. Изменения скелета включают деформацию длинных костей ног и типичную деформацию костей черепа и лица: талассемическое лицо (квадратный череп, выступающие скулы, уплощенная переносица, гипертрофия верхней челюсти с выступающими верхними зубами).

Промежуточная форма β -талассемии может наблюдаться у пациентов, у которых клинические признаки заболевания появляются в более позднем возрасте, развиваются те же проявления, которые выражены в более мягкой форме. В наиболее тяжелых случаях симптомы у пациентов возникают в возрасте от 2 до 6 лет. Хотя такие пациенты могут выжить без регулярных заместительных гемотрансфузий, у них наблюдается задержка роста и развития. Часто встречается гиперплазия эритроидного ростка и экстремедуллярный гемопоэз (ЭМГ). Его последствия включают характерную деформацию костей лица, остеопороз и патологические переломы длинных костей, образование эритропоэтических тканевых масс, в первую очередь поражающих селезенку, печень, располагаясь паравертебрально и рядом с плоскими костями черепа и таза. Часто возникают трофические язвы на ногах. У пациентов с промежуточной формой β -талассемии развивается перегрузка железом за счет повышения всасывания железа в кишечнике.

Клиническая картина Hb Lepore и $\delta\beta$ -талассемии сходна с таковой промежуточной формы β -талассемии.

Клиническая картина E/ β -талассемии варьирует от легкой, аналогичной малой форме β -талассемии, до тяжелой, аналогичной большой форме β -талассемии. Для оценки степени тяжести E/ β -талассемии используют специальную оценочную шкалу, представленную в Приложении Г1.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

1. Наличие гипохромии, микроцитоза эритроцитов (снижение MCH, MCV)

Отсутствие дефицита железа, доказанное биохимическими параметрами обмена железа (железо сыворотки, исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом – в пределах референтных значений)

2. Изменение фракций гемоглобина:

- β -талассемия: повышение фракций HbF и HbA₂;
- α -талассемия: отсутствие HbF, снижение HbA₂, возможно наличие HbH или HbBart's
- $\delta\beta$ -талассемия и HbLepore: повышение HbF и HbA₂
- E/ β -талассемия: повышение HbF и HbA₂.

Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ) представлены в Приложении Г2.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендован тщательный сбор жалоб у всех пациентов с подозрением на талассемию в целях своевременного установления диагноза и оценки состояния пациента [3, 12–14]. (УДД 5 УУР С)

Комментарии: Основные жалобы связаны с проявлениями анемии – бледность кожи и слизистых, слабость, утомляемость. Если в неонатальном периоде заболевание не выявлено, при тяжелых формах талассемии у ребенка, скорее всего, будут наблюдаться отставание в физическом развитии, плохой аппетит и другие неспецифические симптомы анемии, которые могут сопровождаться увеличением селезенки и печени.

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендован тщательный сбор семейного анамнеза, включая расспрос о наличии в семье детей или взрослых с аналогичным заболеванием, возрасте появления первых симптомов заболевания, в целях своевременного установления диагноза и оценки состояния пациента [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)
- В случае, если не доступны результаты предварительного скрининга, рекомендовано обследование родителей пациента для исключения носительства талассемии в связи с генетической природой заболевания (Количественная оценка соотношения типов гемоглобина (фракции гемоглобина)) [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендовано физикальное обследование в целях своевременного установления диагноза и оценки состояния пациента [3,12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, измерение роста и массы тела, измерение окружности головы, наличия вторичных половых признаков в соответствующем возрасте, наличие неспецифических признаков анемии, увеличение селезенки и печени, любые признаки нарастания костной массы или изменение внешнего вида костей лицевого скелета.

Физическое развитие низкое. Задержка роста происходит почти всегда у пациентов большой талассемией. Значительное замедление роста наблюдается в росте, росте сидя, весе, а также в ширине плеч и ширине бедер. После 4-летнего возраста темпы роста заметно снижаются относительно нормальных показателей. Костный возраст часто задерживается после 6-7 лет. Задержка роста становится серьезной из-за нарушения пубертатного скачка роста. Ключевые факторы, способствующие замедлению роста у пациентов с талассемией, включают хроническую анемию, трансфузионную перегрузку железом и хелатную токсичность [14].

- При оказании помощи пациентам с талассемией рекомендовано тщательно отслеживать симптомы увеличения и размер селезенки при проведении физикального осмотра для своевременного выявления спленомегалии и коррекции тактики терапии [3, 12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Увеличение селезенки сопровождается такими симптомами, как боль в верхнем квадранте живота или чувство быстрого насыщения, явлениями гиперспленизма. Тяжелая спленомегалия приводит к риску возможного разрыва селезенки.

Лейкопения или тромбоцитопения вследствие гиперспленизма приводит к клиническим проблемам (например, рецидив бактериальной инфекции или кровотечение). Спленомегалия, возникшая вследствие неадекватного проведения заместительной трансфузионной терапии, может быть обратимой.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Для подтверждения диагноза необходимо оценить клинические проявления и данные лабораторных методов исследования:

- Всем пациентам с подозрением на талассемию в целях дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза рекомендовано выполнение общего (клинического анализа) крови развернутого (на автоматическом гематологическом анализаторе), и просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии

эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов (микроскопия мазка крови) [3, 12–14].
(УДД 5, УУР С)

Комментарии: у пациентов с талассемией обычно наблюдается снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН), снижение среднего объема эритроцитов (МСV). В мазке крови обнаруживаются микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз (спиккулизированное каплеобразование и продолговатые клетки), наличие мишеневидных клеток и нормобластов. Число нормобластов (ядерных эритроцитов) связано со степенью выраженности анемии и значительно увеличивается после спленэктомии. В целом эти нарушения морфологической структуры и характеристик эритроцитов сходны для разных форм талассемии, включая сонаследование с аномальными гемоглобинами, например, HbE/β-талассемия [3, 14, 15]. Степень выраженности морфологических изменений зависит от степени тяжести талассемии. Трансфузионно зависимые формы талассемии характеризуются глубоким снижением концентрации общего гемоглобина в крови (<70 г/л), МСV >50 и <70 фл и МСН >12 и <20 пг. Трансфузионно независимые формы талассемии характеризуется содержанием общего гемоглобина в крови выше 70 г/л, МСV от 50 до 70 фл и МСН от 16 до 24 пг.

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендована количественная оценка соотношения типов гемоглобина (выявление типов гемоглобина) методом электрофореза (капиллярного электрофореза) или методом высоко эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в целях установления и дифференциации диагноза [3, 12–14, 165]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Применение капиллярного электрофореза повышает специфичность диагностики. Несмотря на то, что стоимость исследований снизилась, это еще не повсеместно применимая практика [2, 3].

- Рекомендуются всем больным с подозрением на талассемию исследование сывороточных показателей обмена железа (исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом) в комплексе с основными биохимическими показателями, характеризующими функцию печени и почек (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение уровня щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови,

исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови), с целью дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией, оценки наличия тканевой перегрузки железом, определения активности гемолитического процесса [165, 167]. (УДД 5, УУР С)

- Всем пациентам с подозрением на талассемию рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования глобиновых генов (выявление точечных мутаций в гене глобина в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием делеций / вставок в генах глобина) в целях установления диагноза и определения прогноза заболевания [12, 14, 16–21, 165]. (УДД 3, УУР В)

Комментарии: в связи с крайне высокой частотой встречаемости сочетанных аномалий глобиновых генов целесообразно исследование обоих α -глобиновых генов и β -глобинового гена различными методами для выявления как точечных мутаций, так делеций/вставок различной протяженности, что позволит правильно оценить прогноз заболевания.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с талассемией, имеющим лабораторные маркеры тканевой перегрузки железом, рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме T2* органов брюшной полости (печени) в целях своевременной диагностики осложнений проводимой гемотрансфузионной терапии [23]. (УДД 1 УУР В)
- Всем пациентам с талассемией, имеющим лабораторные маркеры тканевой перегрузки железом, рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме T2* сердца в целях своевременной диагностики осложнений проводимой гемотрансфузионной терапии [22]. (УДД 2 УУР С)
- Всем пациентам с диагностированной талассемией рекомендуется ультразвуковое исследование печени и селезенки в целях своевременного выявления гепатомегалии и спленомегалии, а также для коррекции тактики лечения [14, 24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: пациентам старше 18 лет с впервые установленным диагнозом талассемии и с ранее установленным диагнозом талассемии при переходе во взрослую сеть необходимо ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для своевременной диагностики органомегалии и экстрамедулярных очагов кроветворения.

Увеличение селезенки сопровождается такими симптомами, как боль в верхнем квадранте живота или чувство быстрого насыщения, явлениям гиперспленизма. Тяжелая спленомегалия приводит к риску возможного разрыва селезенки.

Лейкопения или тромбоцитопения вследствие гиперспленизма приводит к клиническим проблемам (например, рецидив бактериальной инфекции или кровотечение). Спленомегалия, возникшая вследствие проведения неадекватной трансфузионной терапии, может быть обратимой.

- Рекомендуется всем взрослым (18 лет и старше) пациентам с впервые установленным диагнозом талассемии и пациентам с ранее установленным диагнозом талассемии при переходе во взрослую когорту проводить МРТ или КТ-исследование для своевременного выявления паравертебральных очагов экстрамедуллярного кроветворения, требующих редукции в целях профилактики развития неврологических осложнений вследствие компрессии нервных стволов и корешков спинного мозга [168, 169] (УДД 4, УУР С).
- Рекомендуется всем взрослым пациентам с талассемией при подозрении на развитие фиброза/цирроза печени проводить эластометрию печени, а также магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием для своевременной диагностики цирроза печени, наличия портальной гипертензии, исключения гепатоцеллюлярной карциномы [165, 170] (УДД 5, УУР С).

2.5 Иные диагностические исследования

Скрининг на гемоглобинопатии

- Для выявления носителей талассемии в рамках системы здравоохранения рекомендован популяционный скрининг [3, 13–15, 25–41] . (УДД 1, УУР В)

Комментарии: Идентификация родителя-носителя, обычно матери, с последующим обследованием партнера позволяет идентифицировать пары, подверженные риску рождения больного ребенка. По итогам консультации они могут сделать осознанный выбор относительно пренатальной диагностики и прерывания беременности по причине отклонений у плода. Эффективное предоставление этой услуги привело к значительному сокращению в нескольких странах числа новорожденных с соответствующими заболеваниями [3, 13–15, 25–41].

В большинстве случаев детей с большой формой β -талассемии идентифицируют с помощью одного и того же скринингового теста, и ранняя диагностика может снизить заболеваемость, связанную с развитием поздних осложнений талассемии [27–32].

Подход к скринингу талассемии зависит от частоты конкретных мутаций в регионе, имеющихся ресурсов, культурных и религиозных особенностей. Информирование и просвещение населения, расширенный семейный скрининг, добрачный скрининг и генетическое консультирование, пренатальная диагностика и планирование семьи относятся к числу стратегий, обычно применяемых в программах скрининга [14, 15].

- В районах с высокой частотой талассемии рекомендуется проведение универсального скрининга новорожденных как для α -, так и для β -талассемических расстройств в целях раннего начала терапии и предотвращения развития осложнений [12–14] . (УДД 5, УУР С)
- Всем взрослым пациентам с талассемией, перенесшим спленэктомию и/или имеющим тромботические осложнения в анамнезе, рекомендуется исследование состояния свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, исследование уровня фибриногена в крови, тромбоэластометрия) и молекулярных маркеров наследственной тромбофилии (определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена) в V факторе свертывания, определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы) для своевременной диагностики и коррекции гиперкоагуляционного синдрома с целью профилактики развития тромбозомболических осложнений заболевания [171, 172] (УДД 4, УУР С).

Диагностика осложнений заболеваний и терапии

- Рекомендована пациентам с талассемией систематическая диагностика основных проявлений, осложнений заболевания и терапии в целях их своевременного выявления и коррекции [3, 12–15, 42–44, 164-166] (см. также раздел 5.2 Диспансерное наблюдение и приложение А3.2):
 - нарушений роста и развития [45, 164-166] (УДД 2, УУР В);
 - кардиологических осложнений [12–15, 22, 46, 47, 164-166](УДД 2, УУР В);
 - эндокринных нарушений [3, 12–15, 48, 49, 164-166](УДД 2, УУР В);
 - нарушений функции печени [23, 164-166](УДД 1, УУР В);

- инфекционных осложнений [50–53](УДД 2, УУР В);
- остеопороза [54, 55](УДД 3, УУР С);
- состояния полости рта [1, 3, 12–14, 56, 57, 164–166] (УДД 2, УУР В);
- нарушений слуха и зрения [58–63, 164–166](УДД 2 УУР В);
- нарушений работы почек [64–67, 164–166]. (УДД 3, УУР В)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Как и при других хронических заболеваниях, пожизненно требующих существенных медицинских вмешательств, на благополучие пациента влияют не только технические аспекты, но и способы оказания медицинской помощи. Ориентация на заботу о пациенте является одним из важнейших факторов, и медицинские организации должны особое внимание уделять минимизации отрицательного влияния медицинской помощи на учебу, работу и семейную жизнь пациентов, позволяя им вести максимально возможно активный и нормальный образ жизни. Такая медицинская помощь может существенно улучшить выживаемость за счет повышения уровня приверженности сложным режимам лечения [68–71].

3.1 Немедикаментозная терапия

Следует подчеркнуть, что клинический фенотип талассемии не может быть точно предсказан на ранних стадиях и пациент должен наблюдаться на предмет наличия у него клинических признаков, указывающих на необходимость начала трансфузий, а также на наличие осложнений, связанных с трансфузиями.

- Всем пациентам с талассемией рекомендовано соблюдение здорового образа жизни: сбалансированное питание, двигательная активность, отсутствие вредных привычек (курение, алкоголь, употребление токсичных веществ) [3, 12–15, 43, 44, 72, 73]. (УДД 3, УУР В)

Комментарии: пациенты с малой формой β -талассемии, α -талассемией с минимальными проявлениями и здоровые носители талассемии не требуют лечения, здоровый образ жизни позволит организму самостоятельно компенсировать генетический дефект. Пациенты с тяжелыми клиническими формами талассемии нуждаются не только в здоровом образе жизни, но и в специальном лечении [74–77].

- Для всех пациентов с любой формой талассемии в любом возрасте рекомендована двигательная активность – занятия физкультурой, спортом (без участия в

соревнованиях), что позволит максимально поддерживать минерализацию костей скелета, особенно при среднетяжелых и тяжелых клинических формах талассемии [12–14, 72, 78–81]. (УДД 3, УУР В)

3.2 Трансфузионная и хелаторная терапия

- Пациентам с ТНЗТ формами талассемии (промежуточной формой β -талассемии и другими клинически схожими формами талассемии) трансфузионная терапия рекомендована при снижении гемоглобина менее 60 г/л, при сопутствующих инфекциях, при проведении хирургических операций, на время беременности, при выраженной задержке роста, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, склонности к тромбозам, появлению тяжелых костных деформаций [3, 12–15]. (УДД 5, УУР С)
- Пациентам с установленным (подтвержденным лабораторно, в том числе молекулярно-генетически) диагнозом ТЗТ формы талассемии (большая форма β -талассемии, гемоглобинопатия Н тяжелой степени и Е/ β -талассемия тяжелой степени) рекомендовано начать заместительную терапию лейкодеплезированной (лейкоредуцированной) эритроцитной взвесью по индивидуальному подбору донора [3, 12–15, 165]:
 - Нб меньше 70 г/л в 2 определениях, интервал между определениями более 2 недель (исключая все другие предрасполагающие факторы, такие, как инфекции);
 - Нб >70 г/л, но отмечаются: значимые симптомы анемии, изменения костей лицевого скелета, задержка роста, патологические переломы, экстрамедуллярный гематопоз (УДД 5, УУР С).

Комментарии: решение о начале регулярных трансфузий принимается лечащим врачом в медицинской организации федерального уровня, специализирующейся на оказании медицинской помощи пациентам с талассемией, или по итогам консультации с ним (перечень таких медицинских организаций – см. раздел 6. Организация оказания медицинской помощи). Цель регулярных трансфузий донорских эритроцитов – обеспечить нормальный рост и развитие пациента, эффективное подавление внутри костномозгового и вне костномозгового кроветворения, хорошую работоспособность [165].

- Пациентам с ТЗТ формами талассемии настоятельно рекомендованы регулярные трансфузии лейкодеплезированной эритроцитной взвеси по индивидуальному подбору донора в течение всей жизни, проводимые обычно каждые две - пять

недель, для поддержания претрансфузионного гемоглобина в крови выше 90-105 г/л. Такой режим трансфузионной терапии способствует нормальному росту, обеспечивает нормальную физическую активность, адекватно подавляет избыточную активность костного мозга у большинства пациентов и минимизирует накопление железа [12–14, 24, 165]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: более высокий претрансфузионный уровень гемоглобина в крови в 110-120 г/л может быть целесообразным для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими патологическими состояниями, а также для тех пациентов, у которых не удалось достичь достаточного подавления избыточной активности костного мозга. Хотя более короткие интервалы между переливаниями могут снизить общие потребности пациентов в трансфузионной терапии, при выборе интервалов необходимо учитывать другие факторы, такие, как режим работы, график учебы и другие аспекты образа жизни пациентов.

- Для программной заместительной терапии рекомендовано использовать индивидуально подобранную лейкодеплементированную и облученную эритроцитную взвесь для снижения риска различных посттрансфузионных реакций (осложнений) (лихорадка, ЦМВ-инфекция, аллоиммунизация) [12–15, 82–88, 165]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуются нормотрансфузионный режим заместительной программной терапии эритроцитной взвесью, т.е. содержание Нб после трансфузии должно составлять не более 130 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной взвеси 20-30 мл/кг, кратность — каждые 2 - 5 нед. [12–15, 165](УДД 5, УУР С)
- Перед первой трансфузией эритроцитной взвеси рекомендовано выполнение следующих исследований в целях минимизации рисков аллоиммунных осложнений, выявления инфицированности вирусами гепатита В и С, ВИЧ, оценки степени перегрузки железом за счет повышенного всасывания железа в кишечнике при длительно существующей глубокой анемии [12–14, 91–93, 165]:
 - определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) и определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Kidd, Duffy (полный расширенный фенотип и генотип эритроцитов (С, с, D, Е, е, K, k, Jka, Jkb, Fya, Fyb, Kpa, Kpb, MNS, Lewis);
 - анализ крови биохимический общетерапевтический и исследование уровня ферритина в крови);

- исследования на гепатит В, С и ВИЧ - определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: предполагается, что генотипирование β -глобина и α -глобина ранее уже было выполнено при постановке диагноза. Если нет, они должны быть проведены, по возможности, до проведения первой трансфузии.

- На фоне заместительной трансфузионной терапии в целях оценки эффективности и безопасности терапии, своевременной ее коррекции рекомендован контроль состояния пациента с выполнением следующих исследований [12–14, 91–95, 164–166]:
 - общий (клинический) анализ крови с подсчетом тромбоцитов и нормобластов перед каждой трансфузией;
 - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) и непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) перед каждой трансфузией с определением специфичности антиэритроцитарных антител (при их выявлении);
 - определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) и определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, Kidd - 1 раз в год;
 - исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС/НЖСС), исследование насыщения трансферрина железом, исследование уровня ферритина в крови - 1 раз в 6-12 мес. (УДД 5, УУР С).

3.3 Лекарственная терапия

- Рекомендовано инициировать хелаторную терапию деферазироксом** пациентам в возрасте старше 2-х лет с трансфузионно-зависимыми формами талассемии при наличии лабораторной картины перегрузки железом и/или значении концентрации железа в паренхиме печени > 7 мг/г сухого вещества (по данным МРТ печени в режиме T2*), при трансфузионно-независимых формах талассемии при наличии

лабораторной картины перегрузки железом и/или при значении концентрации железа в паренхиме печени > 5 мг/г сухого вещества (по данным МРТ печени в режиме T2*) [1, 3, 12–14, 96, 97, 164-166]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Заместительная терапия эритроцитарной взвесью должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией во избежание тяжелого повреждения органов [1, 3, 98–102]. Рекомендовано отменять хелаторную терапию только при достижении верхней границы возрастной нормы уровня ферритина крови при условии прекращения заместительной трансфузионной терапии и нормализации содержания железа в печени и миокарде, оцененных методом МРТ T2* (для печени возможно атомно-абсорбционным методом определения содержания железа в сухом веществе биоптата печени) [3, 12–14, 72].

- В целях профилактики и лечения хронической посттрансфузионной перегрузки железом для взрослых и детей 2 лет и старше рекомендованы следующие варианты хелаторной терапии [164-166]:
 - Деферазирокс**:
 - начальная доза для лекарственной формы таблетка диспергируемая - 20 мг/кг/сут внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается до максимальной дозы 40 мг/кг/сут или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки крови, при содержании ферритина сыворотки крови менее 500 мкг/л доза снижается до 125-250 мг/сут;
 - начальная доза для лекарственной формы таблеток, покрытых пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сут внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сут в зависимости от ферритина сыворотки крови доза повышается или понижается; максимальная доза 28 мг/кг/сут), при содержании ферритина сыворотки крови менее 500 мкг/л доза снижается до 90-180 мг/сут [103–106]. (УДД 1, УУР А)
- При проведении хелаторной терапии в целях оценки эффективности и безопасности терапии, своевременной коррекции дозового режима рекомендован контроль состояния пациента с выполнением следующих исследований [1, 3, 12–15, 97, 164-166]:
 - исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС/НЖСС), исследование

насыщения трансферрина железом, исследование уровня ферритина в крови - каждые 3 мес при подборе дозы хелатора (V03AC Железосвязывающие препараты), далее каждые 6-12 мес;

- исследование протеинурии (определение белка в моче) – до начала терапии, еженедельно на этапе подбора дозы или ее эскалации;
- исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) - до начала хелаторной терапии, каждые 3 мес на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 мес; пациентам с СКФ <40 мл/мин деферазирокс** противопоказан.
- анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой функции печени и почек - до начала хелаторной терапии, каждые 2 недели на этапе подбора дозы или ее эскалации, далее 1 раз в 1-3 мес.;
- МРТ в режиме T2* печени и миокарда - 1 раз в год;
- Тональная аудиометрия до начала терапии и 1 раз в 12 месяцев.

(УДД 5, УУР С);

- Пациентам с трансфузионно-зависимой формой талассемии при наличии паравертебральных экстрамедуллярных очагов кроветворения рекомендована циторедуктивная терапия #гидроксикарбамидом** в дозе от 7,5 до 20 мг/кг/сутки [165]. (УДД 5, УУР С).

*Комментарий: эффект #гидроксикарбамида** реализуется вследствие стимуляции синтеза фетального гемоглобина и уменьшения дисбаланса между альфа- и не-альфа- глобиновыми цепями, что приводит к повышению эффективности и снижению интенсивности эритропоэза. Дополнительный циторедуктивный эффект #гидроксикарбамида** приводит к уменьшению объема экстрамедуллярных очагов гемопоэза.*

- Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой формой талассемии, при невозможности поддержания режима гемотрансфузий, необходимого для достижения целевых концентраций гемоглобина (вследствие аллоиммунизации на фоне множественных гемотрансфузий, наличия Кумбс-позитивной гемолитической анемии, в том числе у спленэктомированных пациентов), рекомендована терапия препаратом луспатерцепт начальной дозе 1 мг/кг каждые 3 недели; при отсутствии ответа в течение 6 недель дозу увеличить до 1,25 мг/кг (не следует увеличивать дозу выше максимальной дозы 1,25 мг/кг 1 раз в 3 недели) [107–110, 164-166]. (УДД 2, УУР В).

Комментарий: Эффективность и безопасность луспатерцепта у взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией изучена в рандомизированном, двойном слепом исследовании Фазы 3 BELIEVE [109]. Эффективность и безопасность луспатерцепта у взрослых пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией изучена в рандомизированном, двойном слепом исследовании Фазы 2 BEYOND [110].

Учитывая малый практический опыт использования луспатерцепта в России, инициация терапии и коррекция дозового режима должна проводиться только в одном из федеральных центров.

Первые результаты исследования эффективности и безопасности применения луспатерцепта у детей 12 лет и старше показали аналогичный взрослым пациентам профиль эффективности и безопасности [111].

3.4 Спленэктомия

- Рекомендована пациентам с ТЗТ формами талассемии в случае, если ежегодные потребности в трансфузионной терапии у пациента повысились в 1,5 раза, при отсутствии других причин для повышенного потребления крови (к таким причинам относятся новые аллоантитела, инфекции и изменения в гематокрите перелитых единиц крови). Для пациентов, у которых претрансфузионный уровень гемоглобина в крови поддерживается приблизительно на уровне 100 г/л, это повышение потребности в гемотрансфузиях составляет потребление более 200-220 мл эритроцитов (предполагая, что гематокрит перелитых клеток составляет 75%/кг/год). Также следует учитывать уровень перегрузки железом [3, 12–14, 112, 113, 164-166]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: пациентам с промежуточной и большой формами β -талассемии может потребоваться проведение спленэктомии. Однако адекватно проводимое лечение после постановки диагноза может предотвратить развитие гиперспленизма, что, соответственно, снизит необходимость в спленэктомии [114, 164].

Для пациентов, получающих эффективную хелаторную терапию, несмотря на повышение потребности в трансфузионной терапии, проведение спленэктомии может быть не обязательным. Несмотря на то, что после спленэктомии общий объем железа в организме снижается, железо перераспределяется и накапливается в печени, сердце и других органах, и, если не будут введены эффективные протоколы хелатирования, концентрация железа в этих органах возрастет и может привести к жизнеугрожающим нарушениям функции этих органов [115, 116].

До принятия решения о проведении спленэктомии в такой ситуации, следует перевести пациента на несколько месяцев на адекватную гемотрансфузионную программу, а затем провести переоценку его состояния.

- Не рекомендуется проведение спленэктомии у детей в возрасте до 5 лет из-за повышенного риска развития сепсиса [12–14, 117]. (УДД 5, УУР С)
- Вакцинопрофилактика. Перед проведением спленэктомии всем пациентам детского возраста рекомендуется вакцинация в полном объеме в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой, менингококковой и гемофильной тип В инфекций [164-166]. (УДД 5, УУР С)

3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК, трансфузия гемопоэтических клеток) рекомендована для пациентов в раннем возрасте или до развития осложнений, связанных с перегрузкой железом. Однако окончательное решение должно основываться на оценке относительных преимуществ и недостатков ТГСК и традиционной терапии, что требует от врачей, пациентов и их семей взвесить результат и возможные риски каждого метода лечения [13, 14, 118, 164-166]. (УДД 3 УУР В)

*Комментарии: Источником гемопоэтических стволовых клеток может быть как костный мозг, так и периферическая кровь. ТГСК от HLA-идентичных сиблингов (братьев или сестер) все более широко применяется в лечении гемоглобинопатий. С 1981 года был приобретен большой клинический опыт в результате более чем 1500 ТГСК, проведенных в различных центрах мира. За это время ряд факторов – применение циклоспорина**, внедрение протоколов десенсибилизации, совершенствование режимов кондиционирования (треосульфана**) и профилактики осложнений, более эффективное лечение цитомегаловирусной инфекции, усовершенствованные асептические методики и развитие системной антибиотической терапии – привели к выдающимся достижениям в результатах проведения ТГСК [118–122].*

Были выделены три класса пациентов на базе описанных ниже факторов риска, которые, как было выявлено, оказывают значительное влияние на результаты трансплантации:

- неадекватная хелаторная терапия;
- наличие фиброза печени;
- гепатомегалия [123].

Пациенты I класса не обладают вышеуказанными характеристиками, пациенты II класса обладают одной или двумя характеристиками, а у пациентов III класса присутствуют все три характеристики.

Среди детей с талассемией, относящихся к I классу, которым была проведена ТГСК на начальных стадиях болезни, вероятность общей и безрецидивной выживаемости составляет 93% и 91%, соответственно, с 2% риском отторжения и 8% риском связанной с трансплантацией смертности.

У пациентов II класса отмечается 87% вероятность общей выживаемости и 83% шансов на безрецидивную выживаемость, с 3% риском отторжения и 15% риском смертности, не связанной с отторжением, тогда как пациенты III класса имеют 79% вероятность общей выживаемости и 58% шансов на безрецидивную выживаемость, с 28% риском отторжения и 19% риском смертности, не связанной с отторжением (Центры, проводящие трансплантацию пациентам с подобными характеристиками, отмечают аналогичные результаты [124])

*В случае с пациентами III класса назначение режима, содержащего менее 200 мг/кг циклофосфида**, приводит к значительному снижению смертности, связанной с проведением трансплантации, однако в то же время повышает риск отторжения трансплантата.*

Среди взрослых пациентов (возраст старше 16 лет) вероятность общей выживаемости после проведения ТГСК составляет 66% с 62% вероятностью излечения, 35% шансов связанной с проведением ТГСК смерти и 5% вероятностью возвращения к талассемическому претрансплантационному состоянию.

HLA-совместимые доноры сиблинги

Общая применимость ТГСК ограничена доступностью родственного HLA-совместимого донора. Имеется шанс 1 к 4 в отношении того, что любой данный сиблинг будет HLA-идентичным, а вероятность того, что пациент с талассемией будет иметь HLA-идентичного донора сиблинга, различается в зависимости от размера семьи.

Трансплантация от совместимых доноров, не являющихся родственниками

К сожалению, число осложнений, сопровождающих ТГСК при использовании совместимых неродственных доноров, в целом более высокие, чем при родственных совместимых. Использование современных протоколов ТГСК может снизить число осложнений до приемлемого уровня при условии, что пациент получал адекватную терапию до принятия решения о трансплантации (т.е. пациент относится к I классу).

Смешанный химеризм

*Персистенция остаточных гематопоэтических клеток хозяина, обычно называемая смешанным химеризмом, часто встречается после ТГСК при β -талассемии [124]. Снижение дозы бусульфана** или циклофосфида** для режимов кондиционирования, приводит к высоким уровням смешанного химеризма, что является фактором риска отторжения трансплантата. Ни у одного из пациентов, у которых отмечалась полный донорский химеризм, не произошло отторжение трансплантата, тогда, как у 29% пациентов со смешанным химеризмом трансплантат отторгся в течение двух лет после ТГСК. Несмотря на это, отмечалось состояние долгосрочного (более 2 лет) устойчивого смешанного химеризма после успешной ТГСК при талассемии.*

***Подготовка к ТГСК:** десенсибилизирующая терапия, максимально эффективная хелаторная терапия для снижения токсичности ТГСК.*

3.5 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови рекомендована только пациентам раннего возраста с небольшой массой тела в связи с ограниченным числом CD34+ клеток в собранной пуповинной крови [13, 125–128]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: в последнее время значительное внимание уделяется применению стволовых клеток, полученных из пуповинной крови во время родов. Есть несколько возможных преимуществ данного источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Во-первых, ГСК могут быть легко получены при рождении, зачастую в достаточном объеме для проведения трансплантации – для избежания заготовки ГСК донора в более позднем возрасте. Во-вторых, было сделано предположение о том, что реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) может быть менее тяжелой, если ГСК получены из пуповинной крови. В-третьих, регулярный сбор клеток пуповинной крови во время всех родов обеспечит более широкий пул доноров для ТГСК. Во многих случаях, количество полученных гемопоэтических стволовых клеток недостаточно для приживления взрослому реципиенту.

3.6 Обезболивание

- Пациентам с талассемией рекомендована немедикаментозная профилактика костного болевого синдрома путем соблюдения активного образа жизни и, при необходимости, медикаментозная терапия [73]. (УДД 4, УУР С)

3.7. Диетотерапия

Диетотерапия не предусмотрена.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1 Психосоциальная реабилитация при талассемии

Как хроническое, пожизненное и ограничивающее заболевание - талассемия сопровождается многочисленными и тяжелыми испытаниями [129]. Наряду с соматическими симптомами талассемии и ее влиянием на семью, отношения, эмоциональное благополучие и качество жизни, ребенок или взрослый с талассемией должен справляться с инвазивными, сложными и затратными процедурами, частыми посещениями медицинских организаций и пожизненной зависимостью от врачей.

- Рекомендовано всем пациентам с талассемией предоставить доступ к специализированным службам психологической поддержки, при подозрении на психологические трудности – прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный (только после обсуждения и согласования этого вопроса с пациентом) [13, 69, 72, 130–132, 164-166] (УДД 2, УУР В)
- В целях повышения психологического благополучия и приверженности лечению всем пациентам с талассемией рекомендована групповая психотерапия - участие в специализированных группах поддержки [12–14]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендовано вовлечение пациентов и его семьи в процессы выбора и адаптации режимов лечения всегда, когда это возможно, в целях повышения психологического благополучия, приверженности и эффективности лечения [12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Внесению изменений в лечение всегда должно предшествовать всестороннее обсуждение, а обоснование и соответствующие причины должны быть подробно разъяснены. Терапия должна учитывать уровень развития пациента, структуру его семьи, культурные особенности восприятия болезни и лечения, социальный контекст и повседневные потребности. У пациентов должен быть доступ к информации о вариантах терапии, в том числе об относительных преимуществах или недостатках и потенциальных последствиях несоблюдения назначенного режима лечения (информация для пациентов представлена в приложении В). Чтобы наглядно продемонстрировать пациентам важность соблюдения назначенного режима лечения, их следует вовлекать в

процесс мониторинга собственного прогресса, например, уровня ферритина и результатов количественной оценки содержания железа в тканях с применением визуализирующих методов исследования. В некоторых случаях на начальных этапах адаптации нового режима лечения целесообразно увеличить частоту обследований [129, 133–135].

- Рекомендовано планирование перевода пациента с талассемией из службы оказания помощи детям в службу оказания помощи взрослым пациентам начинать за несколько лет, обучая подростка биологическим, медицинским и психосоциальным аспектам талассемии и вырабатывая у него/нее навыки, необходимые для ответственной и независимой заботы о собственном здоровье в целях повышения психологического благополучия и качества жизни пациента [12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: после перевода целесообразно обеспечить регулярное обследование взрослых пациентов (см. 5.2 Диспансерное наблюдение), это позволит убедиться, что пациенты получают оптимальную медицинскую и психосоциальную помощь [136].

4.2 Медицинская реабилитация

- В целях повышения качества жизни всем пациентам с талассемией рекомендована медицинская реабилитация в соответствии с принципами реабилитации имеющих у пациента осложнений заболевания и полученным объемом лечения [137–144]. (УДД 5 УУР С)

4.3 Санаторно-курортное лечение

- Всем пациентам с талассемией рекомендовано санаторно-курортное лечение в целях повышения качества жизни пациента и восстановления состояния пациента, в соответствии с принципами санаторно-курортного лечения имеющих у пациента осложнений заболевания и полученным объемом лечения [141, 145, 146] (УДД 5 УУР С)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика осложнений

- Рекомендована в целях профилактики развития инфекционных осложнений, в том числе отдаленных, вакцинация как минимум против вирусного гепатита В, пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, менингококковой

инфекции и гриппа в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [14]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендован постоянный контроль осложнений у пациентов с талассемией в целях повышения выживаемости пациентов [12–14]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: Постоянный контроль осложнений и их своевременное лечение, в тех случаях, когда это возможно, идет параллельно с организацией регулярных трансфузий и хелаторной терапией на протяжении всей жизни пациента.

- Для снижения риска развития инфекционных осложнений рекомендуется контролировать степень перегрузки железом и проводить адекватную хелаторную терапию [12–14, 147–149]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: перегрузку железом печени следует оценивать с использованием неинвазивной стратегии, основанной сочетанном использовании результатов исследования уровня ферритина в крови и данных МРТ в режиме T2 печени [150–153] (см. 5.2 Диспансерное наблюдение).*

5.2 Диспансерное наблюдение

- Начиная с 3-месячного возраста и до установления клинического фенотипа рекомендованы визиты к врачу-гематологу или врачу детскому онкологу-гематологу не реже одного раза в месяц. Необходимо отслеживать любые проблемы с питанием, инфекции, случаи плохого самочувствия и задержку развития. Обследование включает в себя оценку роста, нарастания костной массы (включая измерение окружности головы) и гепатоспленомегалии. Уровень общего гемоглобина в крови следует проверять как минимум один раз в месяц [3, 12–15, 72]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: после постановки диагноза пациенты должны регулярно обследоваться по месту жительства и поддерживать связь со специализированным Федеральным центром.

- В целях своевременного выявления и коррекции осложнений заболевания и терапии рекомендовано соблюдать график осмотров врачей-специалистов и выполнения диагностических исследований в рамках диспансерного наблюдения пациента, представленный в приложении А3.2 [3, 12–15, 72]. (УДД 5, УУР С)

6. Организация оказания медицинской помощи

После подтверждения диагноза, выбора лечебной тактики, пациент передается под диспансерное наблюдение врача-гематолога или врача-детского онколога-гематолога по месту жительства. Также необходимо рассмотреть возможность консультации пациента в одном из Федеральных центров, оказывающих специализированную помощь пациентам с талассемией.

Терапия проводится длительно/пожизненно. Пациенты и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможными осложнениями самого заболевания и проводимой терапии, так и обучены правилам индивидуальной гигиены.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Плановая госпитализация в дневной или круглосуточный стационар для планового переливания эритроцитной взвеси.
- 2) Плановая госпитализация в круглосуточный стационар для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после принятия решения о проведении данной процедуры.
- 3) Плановая госпитализация в дневной стационар для проведения обследования по перегрузке железом при невозможности проведения обследования в амбулаторных условиях (например, проведение МРТ в режиме T2* под общей анестезией).

Несмотря на то, что большая часть терапии талассемии проводится в плановом порядке, существуют состояния, требующие экстренной госпитализации.

Показания к экстренной госпитализации в круглосуточный стационар:

- 1) Сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма
- 2) Сепсис – в том числе после спленэктомии
- 3) Венозная тромбоэмболия
- 4) Остеопоротический перелом
- 5) Желчнокаменная болезнь
- 6) Декомпенсация хронической печеночной недостаточности – цирроз, вирусный гепатит

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) стабилизация состояния;
- 2) улучшение общего самочувствия;
- 3) повышение концентрации гемоглобина в крови до 115-125 г/л.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Кардиологические осложнения при талассемии

При отсутствии эффективной хелаторной терапии многие пациенты подвергаются железоиндуцированным нарушениям в миокарде, приводящим к сердечной недостаточности, аритмиям, прогрессивной застойной сердечной недостаточности или внезапной смерти [150, 154]. Основой кардиологической терапии должна быть агрессивная хелаторная терапия для быстрого противодействия токсичности железа и прогрессивного удаления излишних отложений железа [155].

Сердечная дисфункция, связанная с перегрузкой железом, обычно развивается через несколько лет [156]. К сожалению, сердечный клиренс железа является чрезвычайно медленным процессом, часто требующим 3 или более лет [157]. Таким образом, предотвращение накопления железа в сердце и раннее распознавание доклинического заболевания (с помощью МРТ T2*) имеют гораздо большую вероятность успеха, чем ожидание появления изменений на ЭКГ или клинических признаков сердечной дисфункции или клинических симптомов [158, 159].

Печень при талассемии

В норме около 1/3 запасов железа (ферритин и гемосидерин) в организме находится в печени. Около 98% печеночного железа обнаруживается в гепатоцитах, которые составляют до 80% общей массы печени; оставшиеся 1,5-2% общего печеночного железа обнаруживаются в ретикулоэндотелиальных клетках, эндотелиальных клетках, клетках желчных протоков и фибробластах. Прогрессивное увеличение запасов железа сопровождается клеточной токсичностью. Железо также имеет прямое влияние на синтез коллагенов и/или деградацию и изменение в микросомальных ферментах.

Печень играет центральную роль в гомеостазе железа. У пациентов с талассемией при отсутствии сопутствующих факторов предельное значение концентрации железа в печени для развития фиброза составляет приблизительно 16 мг/г сухой массы печени [150]. Содержание железа в веществе печени определяется как методом МРТ в режиме T2*, так и при гистологическом исследовании биоптата, предпочтение следует отдавать неинвазивному методу.

Эндокринные нарушения

Эндокринные нарушения являются одними из наиболее распространенных осложнений β -талассемии. Несмотря на раннее назначение соответствующей хелаторной терапии, могут сохраняться такие проблемы, как задержка роста, полового развития,

нарушение углеводного обмена, гипотиреоз, гипопаратиреоз и нарушение функции деторождения [160–162]. Пациенты с талассемией нуждаются в регулярном наблюдении со стороны специалистов на предмет наличия эндокринных осложнений (см. Диспансерное наблюдение).

Инфекционные осложнения

Инфекции являются второй наиболее распространенной причиной смерти при ТЗТ формах талассемии [163]. Специалисты, которые принимают участие в оказании помощи при талассемии, должны быть осведомлены в полной мере об этом риске и важности любого вмешательства, которое может его ограничить [160].

Национальный регистр данных по гемоглобинопатиям

При подобных заболеваниях сбор систематических записей обо всех пациентах имеет основополагающее значение для планирования, направления в лечебное учреждение, предоставления услуг и осуществления контроля. Национальный регистр данных по гемоглобинопатиям представляет собой официальную платформу для сбора всех необходимых данных. Он постоянно обновляется и совершенствуется, что максимально повышает его ценность для предоставления и аудита качества медицинских услуг. Каждому пациенту с талассемией необходимо рассказать о Национальном регистре данных по гемоглобинопатиям и попросить у него согласие на включение в этот регистр его данных, в том числе данных о нежелательных явлениях и результатах регулярных обследований. Своевременный ввод данных пациентов, давших на это свое согласие, способствует выполнению многих требований к управлению и аудиту.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/нет
2	Выполнено исследование активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови	Да/нет
3	Выполнено исследование сывороточных показателей обмена железа (исследование уровня ферритина в крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом)	Да/нет
4	Выполнена количественная оценка соотношения типов гемоглобина методом электрофореза или методом высокой эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при установлении диагноза	Да/нет
5	Выполнено молекулярно-генетическое исследование глобиновых генов (выявление точечных мутаций в гене глобина в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием делеций / вставок в генах глобина) при установлении диагноза	Да/нет
6	Выполнено ультразвуковое исследование печени и селезенки	Да/нет
7	Выполнено назначение хелаторной терапии деферазироксом** пациенту в возрасте старше 2-х лет с трансфузионно-зависимой талассемией при наличии лабораторной картины перегрузки железом и/или значении концентрации железа в паренхиме печени > 7 мг/г (по данным МРТ печени в режиме T2*)	Да/нет
8	Выполнено назначение хелаторной терапии деферазироксом** пациенту в возрасте старше 2-х лет с трансфузионно-независимой формой талассемии при наличии лабораторной картины перегрузки железом и/или значении концентрации железа в паренхиме печени > 5 мг/г сухого вещества (по данным МРТ печени в режиме T2*)	Да/нет
9	Выполнены трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови при наличии показаний	Да/нет

Список литературы

1. Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. // Orphanet J Rare Dis. Orphanet J Rare Dis, 2010. Vol. 5. P. 11.
2. Steinberg M.H. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge University Press, 2001. 1268 p.

3. David J. Weatherall, J. B. Clegg. The Thalassaemia Syndromes, 4th Edition. 4th ed. John Wiley & Sons Limited, 2008.
4. Fucharoen S., Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009. P. 26–34.
5. Weatherall D.J. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia // Blood Rev. Blood Rev, 2012. Vol. 26 Suppl 1, № SUPPL.1.
6. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. Blood, 2010. Vol. 115, № 22. P. 4331–4336.
7. Christianson A., Howson C.P., Modell B. March of dimes global report on birth defects.
8. Modell B., Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators // Bull World Health Organ. Bull World Health Organ, 2008. Vol. 86, № 6. P. 480–487.
9. Colah R., Gorakshakar A., Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders // Expert Rev Hematol. Expert Rev Hematol, 2010. Vol. 3, № 1. P. 103–117.
10. Сметанина Н.С. Талассемии у детей в России. Расширенное заседание Экспертного Совета Комитета Государственной Думы по охране здоровья по редким (орфанным) заболеваниям [Electronic resource]. 2024. URL: <https://nacgenetic.ru/rasshirennoe-zasedanie-ekspertnogo-soveta-po-redkim-orfannym-zabolevaniyam-gd-rf> (accessed: 09.05.2024).
11. Sripichai O. et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity // Am J Hematol. Am J Hematol, 2008. Vol. 83, № 6. P. 482–484.
12. Vichinsky, E., Levine, L., Bhatia, S., Bojanowski, J., Coates, T. and Foote, D. (2012) Standards of Care Guidelines for Thalassemia. Children's Hospital and Research Center, Oakland. - References - Scientific Research Publishing [Electronic resource]. URL: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2061526> (accessed: 09.05.2024).
13. Farmakis D. et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia // Hemasphere. Hemasphere, 2022. Vol. 6, № 8.
14. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet] - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308075/> (accessed: 09.05.2024).
15. Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia // Orphanet J Rare Dis. Orphanet J Rare Dis, 2010. Vol. 5, № 1.
16. Ebrahimi M., Mohammadi-Asl J., Rahim F. The worldwide molecular spectrum and distribution of thalassaemia: a systematic review // Ann Hum Biol. Ann Hum Biol, 2021. Vol. 48, № 4. P. 307–312.
17. Bazazzadegan N. et al. The Spectrum of HBB Mutations among 2315 Beta Thalassemia Patients of a Reference Clinic in Tehran-Iran // Hemoglobin. Hemoglobin, 2023. Vol. 47, № 4. P. 147–151.

18. Henderson S.J. et al. Ten Years of Routine α - and β -Globin Gene Sequencing in UK Hemoglobinopathy Referrals Reveals 60 Novel Mutations // *Hemoglobin*. Hemoglobin, 2016. Vol. 40, № 2. P. 75–84.
19. Da Z.Z. et al. [Rare thalassemia caused by novel nucleotide variants in the globin gene: four case reports and literature review] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2021. Vol. 42, № 4. P. 313–317.
20. Yang Z. et al. Gene spectrum analysis of thalassemia for people residing in northern China // *BMC Med Genet*. BMC Med Genet, 2019. Vol. 20, № 1.
21. Dong-Ming L.I., Sheng H.E. Genotypes of thalassemia in children: an analysis of 30 417 cases // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2021. Vol. 23, № 8. P. 841–847.
22. Hosseini-Bensenjan M. et al. Correlation of Serum Ferritin Level with Heart T2 MRI in Transfusion Dependent Thalassemia: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Lab*. Clin Lab, 2023. Vol. 69, № 6. P. 1063–1070.
23. Sarigianni M. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. Vol. 13, № 1. P. 55-63.e5.
24. Cappellini M.D. et al. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? // *Blood Rev*. Blood Rev, 2018. Vol. 32, № 4. P. 300–311.
25. Carrier Screening Programs for Cystic Fibrosis, Fragile X Syndrome, Hemoglobinopathies and Thalassemia, and Spinal Muscular Atrophy: A Health Technology Assessment - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37637488/> (accessed: 09.05.2024).
26. Saffi M., Howard N. Exploring the Effectiveness of Mandatory Premarital Screening and Genetic Counselling Programmes for β -Thalassaemia in the Middle East: A Scoping Review // *Public Health Genomics*. Public Health Genomics, 2015. Vol. 18, № 4. P. 193–203.
27. Zafari M. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis // *Ann Hematol*. Ann Hematol, 2016. Vol. 95, № 8. P. 1341–1350.
28. Suwannakhon N. et al. Noninvasive prenatal screening test for compound heterozygous beta thalassemia using an amplification refractory mutation system real-time polymerase chain reaction technique // *Hematol Rep*. Page Press Publications, 2019. Vol. 11, № 3. P. 65–69.
29. Rostamian H. et al. Prevalence and specificity of red blood cell alloantibodies and autoantibodies in transfused Iranian β -thalassemia patients: A systematic review and meta-analysis // *Asian J Transfus Sci*. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2022. Vol. 16, № 1. P. 111–120.
30. Zafari M. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis // *Ann Hematol*. Ann Hematol, 2016. Vol. 95, № 8. P. 1341–1350.

31. Suwannakhon N. et al. Non-invasive prenatal screening & diagnosis of β -thalassaemia in an affected foetus // Indian Journal of Medical Research. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2023. Vol. 157, № 5. P. 447–452.
32. Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968552/> (accessed: 09.05.2024).
33. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. American Society of Hematology, 2010. Vol. 115, № 22. P. 4331–4336.
34. Hemoglobinopathies worldwide: present and future - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18991645/> (accessed: 09.05.2024).
35. Weatherall D.J. The global problem of genetic disease // Ann Hum Biol. 2005. Vol. 32, № 2. P. 117–122.
36. Weatherall D. Hemoglobinopathies worldwide: present and future // Curr Mol Med. Curr Mol Med, 2008. Vol. 8, № 7. P. 592–599.
37. Weatherall D.J. The challenge of thalassemia for the developing countries // Ann N Y Acad Sci. New York Academy of Sciences, 2005. Vol. 1054. P. 11–17.
38. Weatherall D.J. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries // Br J Haematol. 2011. Vol. 154, № 6. P. 736–744.
39. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545326/> (accessed: 09.05.2024).
40. Weatherall D.J. The global problem of genetic disease // Ann Hum Biol. 2005. Vol. 32, № 2. P. 117–122.
41. Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden // Blood. Blood, 2010. Vol. 115, № 22. P. 4331–4336.
42. Shah F. et al. Relationship between Serum Ferritin and Outcomes in β -Thalassemia: A Systematic Literature Review // J Clin Med. J Clin Med, 2022. Vol. 11, № 15.
43. Goldberg E.K., Lal A., Fung E.B. Nutrition in Thalassemia: A Systematic Review of Deficiency, Relations to Morbidity, and Supplementation Recommendations // J Pediatr Hematol Oncol. J Pediatr Hematol Oncol, 2022. Vol. 44, № 1. P. 1–11.
44. Swe K.M.M. et al. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease // Cochrane Database Syst Rev. Cochrane Database Syst Rev, 2013. Vol. 2013, № 6.
45. Arab-Zozani M. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β -thalassemia Major Patients // Ann Glob Health. Ann Glob Health, 2021. Vol. 87, № 1.
46. Henriksen L.F. et al. Increased iron stores prolong the QT interval - a general population study including 20 261 individuals and meta-analysis of thalassaemia major // Br J Haematol. Br J Haematol, 2016. Vol. 174, № 5. P. 776–785.
47. Patsourakos D. et al. Speckle tracking echocardiography and β -thalassemia major. A systematic review // Ann Hematol. Ann Hematol, 2023.

48. Haghpanah S. et al. The Prevalence of Hypothyroidism among Patients With β -Thalassemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies // Hemoglobin. Hemoglobin, 2021. Vol. 45, № 5. P. 275–286.
49. He L.N. et al. Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with β -Thalassemia Major: A Meta-Analysis // Biomed Res Int. Biomed Res Int, 2019. Vol. 2019.
50. Waheed U. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Virus among Beta-Thalassemia Major Patients in Pakistan // J Lab Physicians. J Lab Physicians, 2021. Vol. 13, № 3. P. 270–276.
51. Ehsan H. et al. Prevalence of Transfusion Transmissible Infections in Beta-Thalassemia Major Patients in Pakistan: A Systematic Review // Cureus. Cureus, 2020. Vol. 12, № 8.
52. Akhtar S., Nasir J.A., Hinde A. The prevalence of hepatitis C virus infection in β -thalassemia patients in Pakistan: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. BMC Public Health, 2020. Vol. 20, № 1.
53. Behzadifar M., Gorji H.A., Bragazzi N.L. The prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia patients in Iran from 2000 to 2017: a systematic review and meta-analysis // Arch Virol. Arch Virol, 2018. Vol. 163, № 5. P. 1131–1140.
54. Dede A.D. et al. Thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease // Osteoporos Int. Osteoporos Int, 2016. Vol. 27, № 12. P. 3409–3425.
55. Charoenngam N., Rittiphairoj T., Ponvilawan B. Fracture prevalence in thalassemia: a systematic review and meta-analysis // Arch Osteoporos. Arch Osteoporos, 2021. Vol. 16, № 1.
56. Moosazadeh M. et al. Comparison of decayed, missing, filled teeth index between thalassemia major patients and control group in Iran: a systematic review and meta-analysis // BDJ Open. BDJ Open, 2020. Vol. 6, № 1.
57. Akcalı A. et al. Periodontal condition of patients with Thalassemia Major: A systematic review and meta-analysis // Arch Oral Biol. Arch Oral Biol, 2019. Vol. 102. P. 113–121.
58. Liaska A. et al. β -Thalassemia and ocular implications: a systematic review // BMC Ophthalmol. BMC Ophthalmol, 2016. Vol. 16, № 1.
59. RUDD C., EVANS P.J., PEENEY A.L. Ocular complications in thalassaemia minor // Br J Ophthalmol. Br J Ophthalmol, 1953. Vol. 37, № 6. P. 353–358.
60. Daneshmend T.K. Ocular findings in a case of haemoglobin H disease // Br J Ophthalmol. Br J Ophthalmol, 1979. Vol. 63, № 12. P. 842–844.
61. Magli A. et al. Ocular manifestations in thalassemia minor // Ophthalmologica. Ophthalmologica, 1982. Vol. 184, № 3. P. 139–146.
62. Badfar G. et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis // Caspian J Intern Med. Caspian J Intern Med, 2017. Vol. 8, № 4. P. 239–249.

63. Badfar G. et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis // *Caspian J Intern Med. Babol University of Medical Sciences*, 2017. Vol. 8, № 4. P. 239–249.
64. Demosthenous C. et al. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review // *Hematology*. Hematology, 2019. Vol. 24, № 1. P. 426–438.
65. Romadhon P.Z. et al. Markers of Renal Complications in Beta Thalassemia Patients with Iron Overload Receiving Chelation Agent Therapy: A Systematic Review // *J Blood Med. J Blood Med*, 2022. Vol. 13. P. 725–738.
66. Scoglio M. et al. Kidney Tubular Damage Secondary to Deferasirox: Systematic Literature Review // *Children (Basel)*. Children (Basel), 2021. Vol. 8, № 12.
67. Arian M. et al. Biochemical Markers of Early Renal Dysfunction in Patients with β -thalassemia Major: A Systematic Review and Meta-analysis // *Curr Med Chem. Curr Med Chem*, 2023. Vol. 31.
68. Evangeli M., Mughal K., Porter J.B. Which psychosocial factors are related to chelation adherence in thalassemia? A systematic review // *Hemoglobin*. Hemoglobin, 2010. Vol. 34, № 3. P. 305–321.
69. Arian M. et al. Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major (β -TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis // *Qual Life Res. Qual Life Res*, 2019. Vol. 28, № 2. P. 321–334.
70. Reddy P.S., Locke M., Badawy S.M. A systematic review of adherence to iron chelation therapy among children and adolescents with thalassemia // *Ann Med. Ann Med*, 2022. Vol. 54, № 1. P. 326–342.
71. Lee W.J. et al. The impact of chelation compliance in health outcome and health related quality of life in thalassaemia patients: a systematic review // *Health Qual Life Outcomes. Health Qual Life Outcomes*, 2024. Vol. 22, № 1.
72. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet] - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672826/> (accessed: 09.05.2024).
73. Lal A. Assessment and treatment of pain in thalassemia // *Ann N Y Acad Sci. Ann N Y Acad Sci*, 2016. Vol. 1368, № 1. P. 65–72.
74. Thalassaemia - Living with - NHS [Electronic resource]. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/thalassaemia/living-with/> (accessed: 09.05.2024).
75. Molazem Z. et al. The Effects of Nutrition, Exercise, and a Praying Program on Reducing Iron Overload in Patients With Beta-Thalassemia Major: A Randomized Clinical Trial // *Iran J Pediatr. Iran J Pediatr*, 2016. Vol. 26, № 5.
76. Soleiman Ekhtiari Y. et al. The Effect of an Intervention Based on the PRECEDE-PROCEED Model on Preventive Behaviors of Domestic Violence Among Iranian High School Girls. // *Iran Red Crescent Med J. Iranian Red Crescent Society*, 2013. Vol. 15, № 1. P. 21–28.

77. Maheri A. et al. Associations between a health-promoting lifestyle and quality of life among adults with beta-thalassemia major // *Epidemiol Health*. Epidemiol Health, 2016. Vol. 38. P. e2016050.
78. Fung E.B. et al. Relationships among Physical Activity, Pain, and Bone Health in Youth and Adults with Thalassemia: An Observational Study // *Thalassemia reports*. Thalass Rep, 2022. Vol. 12, № 3. P. 90–100.
79. Agostoni P. et al. Exercise capacity in patients with beta-thalassaemia intermedia // *Br J Haematol*. Br J Haematol, 2005. Vol. 131, № 2. P. 278–281.
80. Dehkordi A. et al. Effects of Aquatic Exercise on Dimensions of Quality of Life and Blood Indicators in Patients with Beta-Thalassemia Major // *Int J Prev Med*. Int J Prev Med, 2020. Vol. 11, № 1. P. 128.
81. Nanas S. et al. New insights into the exercise intolerance of beta-thalassemia major patients // *Scand J Med Sci Sports*. Scand J Med Sci Sports, 2009. Vol. 19, № 1. P. 96–102.
82. Vamvakas E.C., Blajchman M.A. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update // *Blood Rev*. 2007. Vol. 21, № 6. P. 327–348.
83. Blajchman M.A. Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions: Clinical manifestations and mechanisms // *Vox Sang*. Blackwell Publishing Ltd, 1998. Vol. 74, № SUPPL. 2. P. 315–319.
84. Vamvakas E.C. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). // *Crit Care Med*. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. Vol. 34, № 5 Suppl. P. S151-9.
85. Refaai M.A., Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update // *Expert Rev Hematol*. 2013. Vol. 6, № 6. P. 653–663.
86. Blajchman M.A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? // *Hematology*. Hematology, 2005. Vol. 10 Suppl 1, № SUPPL. 1. P. 208–214.
87. F. Lindholm P., Annen K., Ramsey G. Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice // *Infect Disord Drug Targets*. Infect Disord Drug Targets, 2011. Vol. 11, № 1. P. 45–56.
88. Sirchia G. et al. The clinical importance of leukocyte depletion in regular erythrocyte transfusions // *Vox Sang*. Vox Sang, 1986. Vol. 51 Suppl 1. P. 2–8.
89. Ozment C.P., Turi J.L. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity // *Biochim Biophys Acta*. Biochim Biophys Acta, 2009. Vol. 1790, № 7. P. 694–701.
90. Marwah S.S. et al. Increased non-transferrin bound iron in plasma-depleted SAG-M red blood cell units // *Vox Sang*. Vox Sang, 2002. Vol. 82, № 3. P. 122–126.
91. Chapman J.F. et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories // *Transfusion Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, 1996. Vol. 6, № 3. P. 273–283.

92. Milkins C. et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories // *Transfusion Medicine*. John Wiley and Sons Inc, 2013. Vol. 23, № 1. P. 3–35.
93. Klein H.G., Spahn D.R., Carson J.L. Red blood cell transfusion in clinical practice // *Lancet*. Lancet, 2007. Vol. 370, № 9585. P. 415–426.
94. F. Lindholm P., Annen K., Ramsey G. Approaches to minimize infection risk in blood banking and transfusion practice // *Infect Disord Drug Targets*. Infect Disord Drug Targets, 2011. Vol. 11, № 1. P. 45–56.
95. Blajchman M.A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? // *Hematology*. Hematology, 2005. Vol. 10 Suppl 1, № SUPPL. 1. P. 208–214.
96. Olivieri N.F. The beta-thalassemias // *N Engl J Med*. N Engl J Med, 1999. Vol. 341, № 2. P. 99–109.
97. Aydinok Y. Thalassemia // *Hematology*. Taylor & Francis, 2012. Vol. 17, № SUPPL. 1.
98. Lal A. et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia // *Blood Cells Mol Dis*. Blood Cells Mol Dis, 2013. Vol. 50, № 2. P. 99–104.
99. Deugnier Y. et al. Improvement in liver pathology of patients with β -thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years // *Gastroenterology*. Gastroenterology, 2011. Vol. 141, № 4.
100. Wood J.C. et al. Follow-up report on the 2-year cardiac data from a deferasirox monotherapy trial // *Am J Hematol*. Am J Hematol, 2010. Vol. 85, № 10. P. 818–819.
101. Waldmeier F. et al. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in beta-thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state // *Drug Metab Dispos*. Drug Metab Dispos, 2010. Vol. 38, № 5. P. 808–816.
102. Voskaridou E., Christoulas D., Terpos E. Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies // *Br J Haematol*. Br J Haematol, 2011. Vol. 154, № 5. P. 654–656.
103. Bollig C. et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia // *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley and Sons, Inc. and the Cochrane Library, 2017. Vol. 2017, № 8.
104. Saleem A. et al. No difference in myocardial iron concentration and serum ferritin with deferasirox and deferiprone in pediatric patients with hemoglobinopathies: A systematic review and meta-analysis // *Transfus Clin Biol*. Transfus Clin Biol, 2023. Vol. 30, № 1. P. 69–74.
105. Taher A. et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload // *Br J Haematol*. Br J Haematol, 2009. Vol. 147, № 5. P. 752–759.
106. Dou H. et al. Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis // *Acta Haematol*. Acta Haematol, 2019. Vol. 141, № 1. P. 32–42.

107. Cappellini M.D., Taher A.T. The use of luspatercept for thalassemia in adults // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 1. P. 326–333.
108. Chen N. et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Luspatercept, an Erythroid Maturation Agent, in Anemic Patients With β -Thalassemia // J Clin Pharmacol. J Clin Pharmacol, 2021. Vol. 61, № 1. P. 52–63.
109. Cappellini M.D. et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia // N Engl J Med. N Engl J Med, 2020. Vol. 382, № 13. P. 1219–1231.
110. Taher A.T. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial // Lancet Haematol. Lancet Haematol, 2022. Vol. 9, № 10. P. e733–e744.
111. Kattamis A., et al., Safety data from the dose-finding cohorts: a phase 2a study of luspatercept in pediatric patients with β -thalassemia (at <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/419603/antonis.kattamis.safety.data.from.the.dose-finding.cohorts.a.phase.2a.study.of.html> access was done 15.11.2024).
112. Modell B. Total management of thalassaemia major // Arch Dis Child. Arch Dis Child, 1977. Vol. 52, № 6. P. 489–500.
113. Al-Salem A.H., Al-Dabbous I., Bhamidibati P. The role of partial splenectomy in children with thalassemia // European Journal of Pediatric Surgery. Hippokrates Verlag GmbH, 1998. Vol. 8, № 6. P. 334–338.
114. Taher A.T. et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia // J Thromb Haemost. J Thromb Haemost, 2010. Vol. 8, № 10. P. 2152–2158.
115. Aydinok Y. Overview of Current Chelation Practices // Thalassemia Reports. MDPI AG, 2011. Vol. 1, № 12. P. e10.
116. Aessopos A. et al. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia // Ann Hematol. Ann Hematol, 2005. Vol. 84, № 6. P. 353–357.
117. Splenectomy for haematological disorders - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798604/> (accessed: 09.05.2024).
118. Badawy S.M. et al. A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 2. P. 570–583.
119. Baronciani D. et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010 // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2016. Vol. 51, № 4. P. 536–541.
120. Angelucci E. et al. Phlebotomy to Reduce Iron Overload in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation // Blood. Content Repository Only!, 1997. Vol. 90, № 3. P. 994–998.
121. Lucarelli G. et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy // N Engl J Med. N Engl J Med, 1993. Vol. 329, № 12. P. 840–844.

122. Lucarelli G. et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia // *N Engl J Med*. *N Engl J Med*, 1990. Vol. 322, № 7. P. 417–421.
123. Bone marrow transplantation in thalassemia - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8560287/> (accessed: 10.05.2024).
124. Andreani M. et al. Persistence of Mixed Chimerism in Patients Transplanted for the Treatment of Thalassemia // *Blood*. Content Repository Only!, 1996. Vol. 87, № 8. P. 3494–3499.
125. Ruggeri A. et al. Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Thalassemia and Sick Cell Disease // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier, 2011. Vol. 17, № 9. P. 1375–1382.
126. Kanathezhath B., Walters M.C. Umbilical cord blood transplantation for thalassemia major // *Hematol Oncol Clin North Am*. Elsevier, 2010. Vol. 24, № 6. P. 1165–1177.
127. Bhattacharya N., Hollands P. Placental Umbilical Cord Blood Transfusion in Transfusion-Dependent Beta Thalassemic Patients: A Communication // *Stem Cells Transl Med*. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Vol. 7, № S1. P. S9–S9.
128. Locatelli F. et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease // *Blood*. American Society of Hematology, 2003. Vol. 101, № 6. P. 2137–2143.
129. Politis C. The psychosocial impact of chronic illness // *Ann N Y Acad Sci*. *Ann N Y Acad Sci*, 1998. Vol. 850. P. 349–354.
130. Jaafari Z. et al. Prevalence of Depression among Iranian Patients with Beta-Thalassemia Major: A Systematic Review and Meta-analysis // *Iran J Med Sci*. *Iran J Med Sci*, 2022. Vol. 47, № 1. P. 15–24.
131. Tartaglione I. et al. Brain functional impairment in beta-thalassaemia: the cognitive profile in Italian neurologically asymptomatic adult patients in comparison to the reported literature // *Br J Haematol*. *Br J Haematol*, 2019. Vol. 186, № 4. P. 592–607.
132. Betts M. et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia // *Clin Ther*. *Clin Ther*, 2020. Vol. 42, № 2. P. 322–337.e2.
133. Fisher E. et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents // *Cochrane Database Syst Rev*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. Vol. 9, № 9.
134. Aydinok Y. et al. Psychosocial implications of Thalassemia Major // *Pediatr Int*. *Pediatr Int*, 2005. Vol. 47, № 1. P. 84–89.
135. Anie K.A., Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia // *Cochrane Database Syst Rev*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. Vol. 2014, № 3.
136. Bryant R., Walsh T. Transition of the chronically ill youth with hemoglobinopathy to adult health care: an integrative review of the literature // *J Pediatr Health Care*. *J Pediatr Health Care*, 2009. Vol. 23, № 1. P. 37–48.

137. Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н. Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014; 3: 59-65.
138. Потапчук А.А., Терентьев Ф.В. Влияние занятий физической реабилитацией на качество жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург», 2019. № 4 (170): 266-269.
139. Potapchuk A.A., Terentyev F.V. Physical rehabilitation of children and adolescents with oncohematological pathology after hematopoietic stem cell transplantation // The Scientific Notes of the Pavlov University. FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 2022. Vol. 28, № 4. P. 56–62.
140. Скворцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М., Сидоренко Л.В., Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014; 2: 13-18.
141. Вольф С. Б. и др. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение. – ГрГМУ, 2017.
142. Епифанова А., ... Е.А.-М.Г., 2015 undefined. Медицинская реабилитация // static.insales-cdn.com.
143. Королев А., Шевцов В. Медицинская реабилитация. 2019.
144. ГЭОТАР-Медиа–Москва Г.П.-Учебник., 2014 undefined. Медицинская реабилитация // e-library.sammu.uz.
145. Пономаренко Г.Н. Санаторно-курортное лечение // medkniga.com.ua
146. Разумов А. Н., Стародубов В. И., Пономаренко Г. Н. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – С. 752.
147. Nairz M. et al. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface // Cell Microbiol. Cell Microbiol, 2010. Vol. 12, № 12. P. 1691–1702.
148. Gordeuk V.R. et al. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview // J Clin Virol. J Clin Virol, 2001. Vol. 20, № 3. P. 111–115.
149. Weinberg E.D. Iron availability and infection // Biochim Biophys Acta. Biochim Biophys Acta, 2009. Vol. 1790, № 7. P. 600–605.
150. Angelucci E. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major // N Engl J Med. N Engl J Med, 2000. Vol. 343, № 5. P. 327–331.
151. Ang A.L. et al. Deferiprone Is Associated with Lower Serum Ferritin (SF) Relative to Liver Iron Concentration (LIC) Than Deferoxamine and Deferasirox- Implications for Clinical Practice // Blood. American Society of Hematology, 2010. Vol. 116, № 21. P. 4246–4246.

152. Garbowski M.W. et al. Calibration of Improved T2* Method for the Estimation of Liver Iron Concentration in Transfusional Iron Overload. // Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 114, № 22. P. 2004–2004.
153. Kolnagou A. et al. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2* // Toxicol Mech Methods. Toxicol Mech Methods, 2013. Vol. 23, № 1. P. 48–56.
154. Koohi F., Kazemi T., Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients-a systematic review and meta-analysis // Ann Hematol. Ann Hematol, 2019. Vol. 98, № 6. P. 1323–1331.
155. Davis B.A., Porter J.B. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β -thalassemia // Blood. Content Repository Only!, 2000. Vol. 95, № 4. P. 1229–1236.
156. Carpenter J.P. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron // Circulation. Circulation, 2011. Vol. 123, № 14. P. 1519–1528.
157. Anderson L.J. et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance // Br J Haematol. Br J Haematol, 2004. Vol. 127, № 3. P. 348–355.
158. Chouliaras G.L. et al. Cardiac magnetic resonance in transfusion dependent thalassaemia: assessment of iron load and relationship to left ventricular ejection fraction // Br J Haematol. Br J Haematol, 2010. Vol. 151, № 4. P. 397–401.
159. Modell B. et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance // J Cardiovasc Magn Reson. J Cardiovasc Magn Reson, 2008. Vol. 10, № 1.
160. Rahav G. et al. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors // Br J Haematol. Br J Haematol, 2006. Vol. 133, № 6. P. 667–674.
161. An increased risk of hormonal disorders, primarily diabetes, in individuals with β - thalassemia major: a retrospective analysis - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096537/> (accessed: 09.05.2024).
162. Haghpanah S. et al. The Prevalence of Hypothyroidism among Patients With β -Thalassemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies // Hemoglobin. Hemoglobin, 2021. Vol. 45, № 5. P. 275–286.
163. Haghpanah S. et al. Cytokine Levels in Patients with β -Thalassemia Major and Healthy Individuals: a Systematic Review and Meta-Analysis // Clin Lab. Clin Lab, 2022. Vol. 68, № 11. P. 2301–2309.
164. Taher A, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β -thalassemia (3rd edition). TIF 2023 <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-non-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-3rd-edition-2023>
165. Taher A, Farmakis D, Porter J, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (5th edition – Version 2.0); TIF 2025

<https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-5th-edition-2025/>

166. Farmakis D. A short guide for the management of transfusion-dependent thalassemia (2nd edition – 2022), TIF <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-2022>
167. Aparna A Sagare, Dhiraj J Trivedi. Assesment of transferrin saturation as an indicator of iron overload in homozygous & hetrozygous form of thalassemia // Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences, January 2014, 5(1):668-673
168. Chapchap EC, Silva MMA, Baroni RH, Araujo ADS, de Assis RA, Loggetto SR, Junior AF, Verissimo MPA, Baldanzi GR, Fertrin KY, Tricta F, Piga AG, Hamerschlak N. Extramedullary haematopoiesis in patients with thalassemia: a cross-sectional description of its prevalence, clinical features and survival. Hematol Transfus Cell Ther. 2024 Nov;46 Suppl 5(Suppl 5):S143-S151
169. YL Chan, HY Tse. Imaging in Thalassaemia. J HK Coll Radiol 2002;5:155-161.
170. Mangia, A., Bellini, D., Cillo, U. et al. Hepatocellular carcinoma in adult thalassemia patients: an expert opinion based on current evidence. BMC Gastroenterol 20, 251 (2020).
171. Isma'eel H, Arnaout MS, Shamseddeen W, Mahfouz R, Zeineh N, Jradi O, Taher A. Screening for inherited thrombophilia might be warranted among Eastern Mediterranean sickle-beta-0 thalassemia patients. J Thromb Thrombolysis. 2006 Oct;22(2):121-3.
172. Seregina EA, Nikulina OF, Tsvetaeva NV, Rodionova MN, Gribkova IV, Orel EB, Zapariy AP, Erasov AV, Balandina AN, Ananyeva NM, Ataullakhanov FI. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with β -thalassemia. Int J Hematol. 2014;99(5):588-96

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Сметанина Наталия Сергеевна** — доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Европейского общества гематологов, член Международного общества Биожелезо; заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
2. **Лукина Елена Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества, член Международного общества Биожелезо; заведующая отделом орфанных заболеваний Федеральное государственное

бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

3. **Никитин Евгений Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий дневным стационаром Московского городского гематологического центра Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москва
4. **Зубаровская Людмила Степановна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансплантации клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов
5. **Слесарчук Ольга Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов
6. **Асланян Карапет Суренович** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Национального гематологического общества; главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Ростовской области; директор центра детской онкологии и гематологии государственного бюджетного учреждения ростовской области «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону
7. **Балашов Дмитрий Николаевич** – доктор медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Европейского общества гематологов; заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

8. **Красильникова Марина Владимировна** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов; врач-гематолог консультативного отделения Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
9. **Лебедев Владимир Вениаминович** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов; главный внештатный детский онколог-гематолог Южного Федерального округа минздрава России; главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», г. Краснодар
10. **Цветаева Нина Валентиновна** — кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества; старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
11. **Пономарев Родион Викторович** - кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества; врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
12. **Луговская Светлана Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, член Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, профессор кафедры лабораторной диагностики Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
13. **Трахтман Павел Евгеньевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Российской ассоциации трансфузиологов
14. **Лунякова Мария Анатольевна** – кандидат медицинских наук, член Российского общества детских онкологов и гематологов; главный врач Клиники гематологии,

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-детские онкологи - гематологи
3. Врачи-педиатры
4. Врачи-терапевты
5. Врачи общей практики

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 График мероприятий при диспансерном наблюдении

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Основная информация	Исследование фракций гемоглобина (количественная	1	3	6	12	24		X	

Категория	Оценка	Кратность (мес)				При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
	оценка соотношения типов гемоглобина)							
	Выявление точечных мутаций в гене глобина в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием делеций / вставок в генах глобина						X	
	Фенотип эритроцитов (исходный) (Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy)						X	
Гемотрансфузии	Объем переливаемых донорских эритроцитов			X	X			
	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)					X		
Рост и развитие (дети)	Измерение роста		X					
	Рост сидя		X					
	Измерение массы тела		X					
	Костный возраст				X			
	Темпы линейного роста			X				
	Окружность головы (для детей 1-го года жизни)			X				
	Стадия по Таннеру			X				С 10-летнего возраста
Рост и развитие (взрослые)	Измерение роста				X			
	Измерение массы тела		X					

Категория	Оценка	Кратность (мес)				При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Гематологические показатели	Общий (клинический) анализ крови развернутый	X						
	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)					X		
Уровень железа	Исследование уровня ферритина в крови	X						
	Содержание железа в печени методом МРТ в режиме T2*			X		X		С 8-летнего возраста. Если есть признаки гепатита, необходимо гистологическое исследование
	Тональная аудиометрия			X		X		
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный			X				
	Исследование железосвязывающей способности сыворотки					X		
	Исследование насыщения трансферрина железом					X		
	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	X						Ежемесячно при терапии деферазироксом**

Категория	Оценка	Кратность (мес)				При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
	Исследование уровня общего билирубина в крови		X					
	Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови		X					
	Определение антител к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови			X				
	Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus)			X				
	Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование			X		X		При положительной серологии. Проводится согласно протокола терапии гепатита В.
	Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови			X				
	Определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, количественное исследование; определение шенотипа вируса гепатита С			X		X		При положительной серологии. Проводится согласно протокола терапии гепатита С.
	Определение протромбинового (тромбопластинного) времени в					X		Проводится перед биопсией печени. Пациентам с

Категория	Оценка	Кратность (мес)				При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
	крови или в плазме							гепатитом тест проводился чаще.
	Исследование уровня альбумина в крови		X					
	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (печени)				X	X		С 8-летнего возраста. Если есть признаки гепатита, необходимо гистологическое исследование
	Ультразвуковое исследование печени				X			
	Эластометрия печени					X		
	Биопсия (чрезкожная или лапароскопическая)					X		
Периодические исследования	Исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови		X					Ежемесячно при терапии деферазироксом**
	Общий (клинический) анализ мочи			X				
	Исследование уровня цинка в крови			X				
	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный				X			

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Эндокринология	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови				X				С 5-летнего возраста
	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови				X				
	Исследование уровня общего кальция в крови		X						
	Исследование уровня глюкозы в крови		X						
	Проведение глюкозотолерантного теста				X				Ежегодно с 10-летнего возраста
	Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови (IGF-1, IGF BP-3)						X		Выполняется при задержке роста.
	Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови						X		Выполняется при задержке полового созревания: 12 лет для девочек и 14 лет для мальчиков
	Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови						X		
	Исследование уровня общего эстрадиола в крови						X		
Остеопороз	Рентгеноденситометрия (DEXA)					X			
	Исследование уровня 1,25-ОН витамина Д в крови			X					

Категория	Оценка	Кратность (мес)					При необходимости	При постановке диагноза	комментарии
Кардиология	Регистрация электрической активности проводящей системы сердца				X				
	Холтеровское мониторирование сердечного ритма						X		
	ЭКГ с физической нагрузкой				X		X		
	Эхокардиография				X		X		
	МРТ T2* миокарда				X		X		С 8-летнего возраста

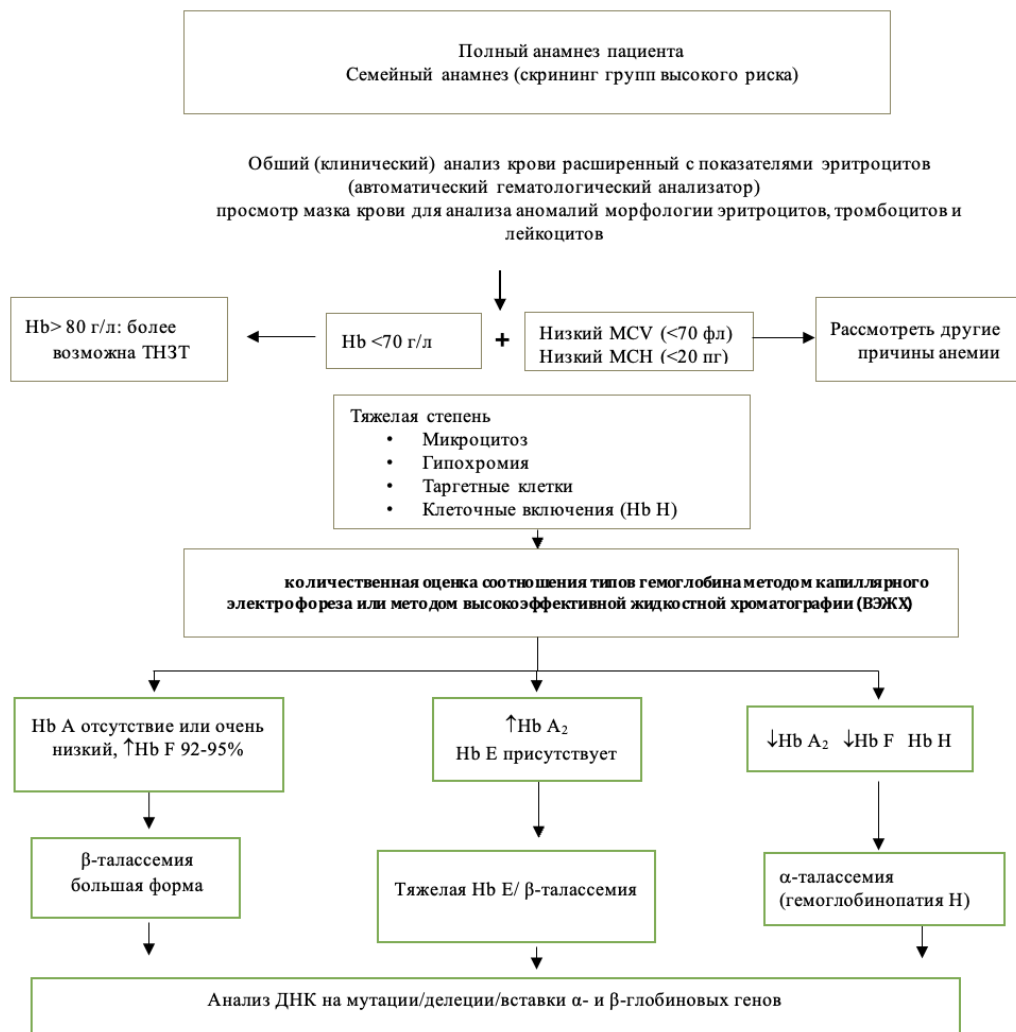
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Б1. Диагностический алгоритм при ТЗТ

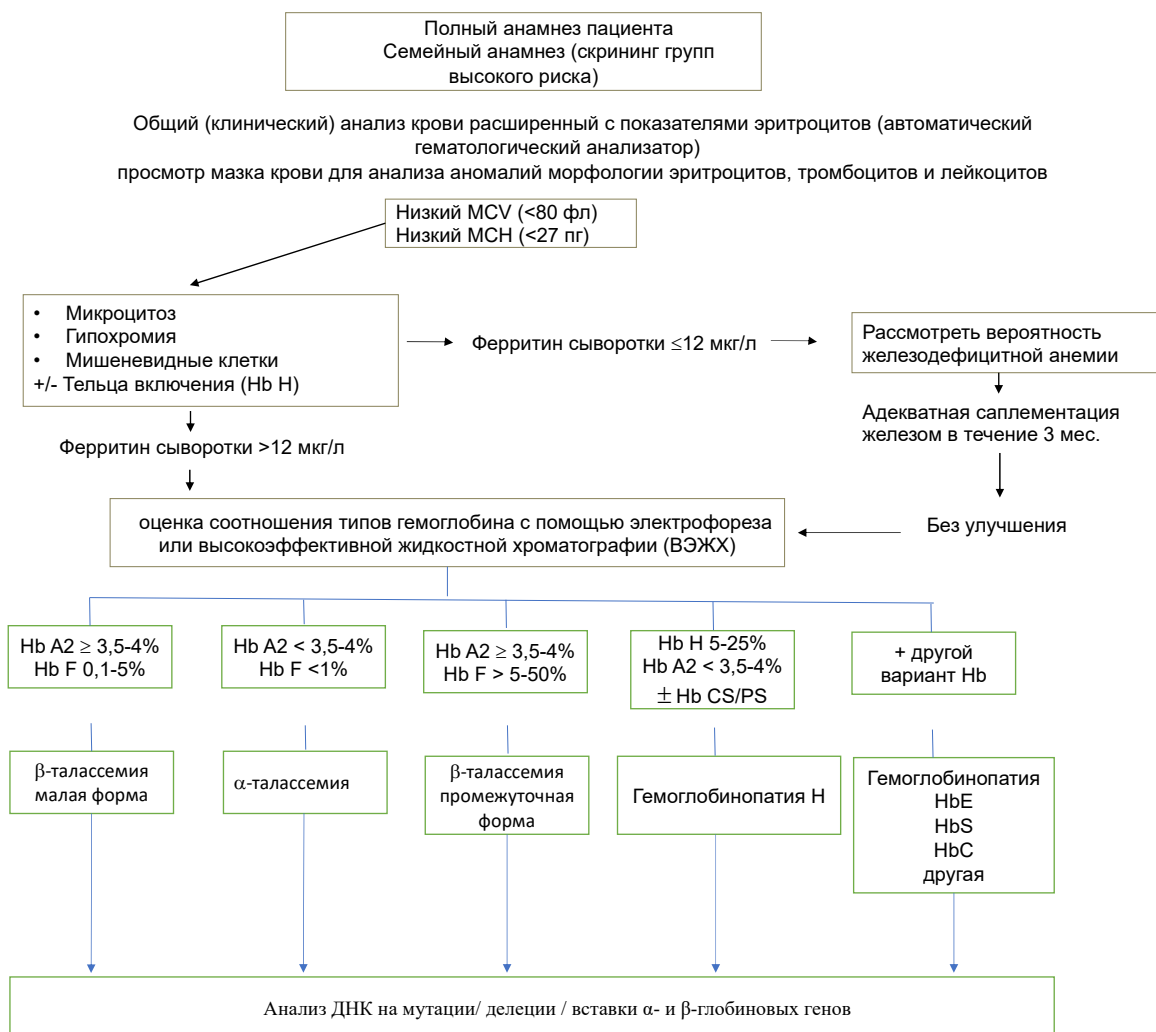
Первичные гематологические показатели

Анализ Hb

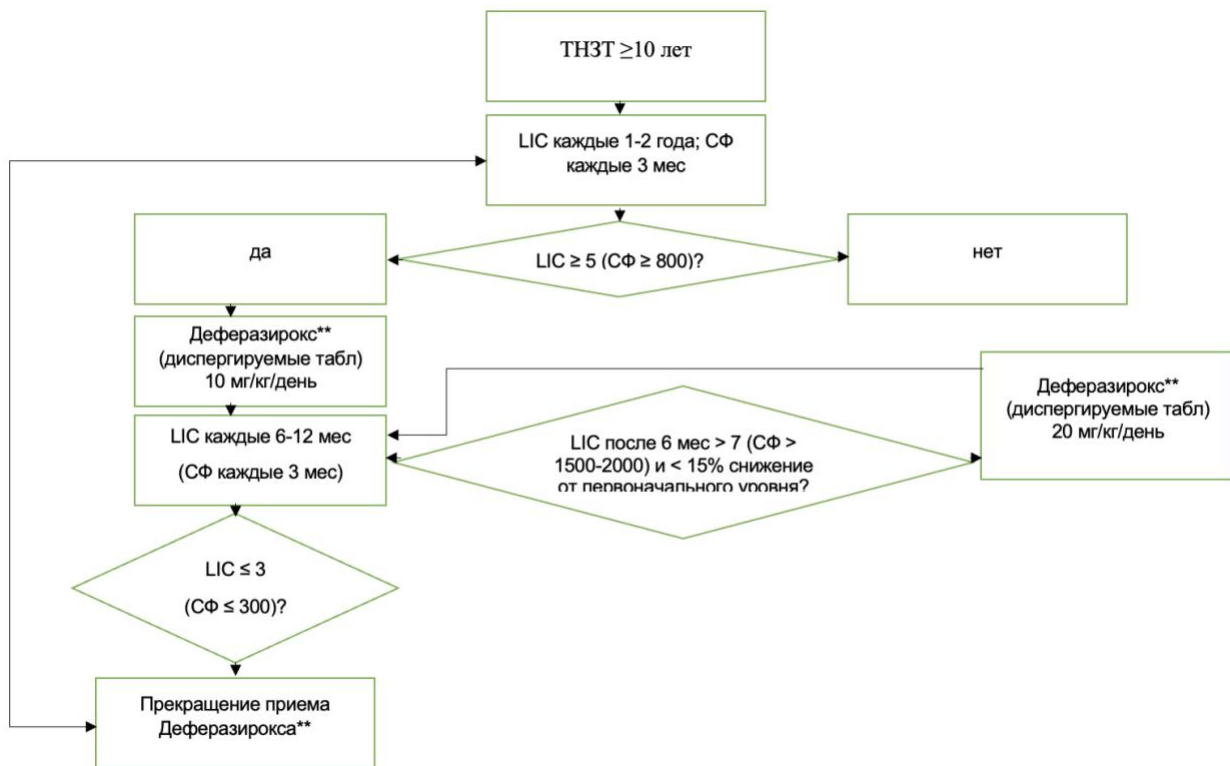
Генетическое тестирование



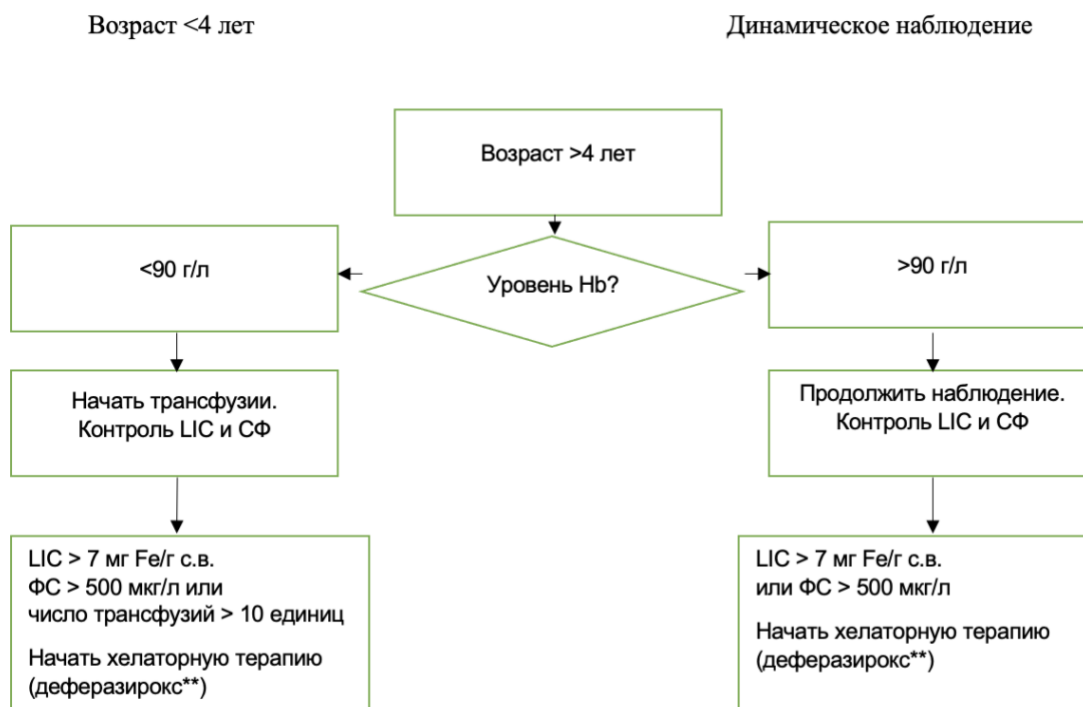
Б2. Диагностический алгоритм при ТНЗТ



Б3. Оценка перегрузки железом и алгоритм ведения пациентов с ТНЗТ



Б4. Лечебная тактика при ТНЗТ (например, промежуточной форме β-талассемии)



Приложение В. Информация для пациента

Что такое талассемия?

Название «талассемия» происходит от греческого слова «море», «thalassa», и переводится как «морская анемия», так как болезнь впервые была обнаружена у лиц, живущих у берегов Средиземного моря. Талассемии – группа наследственных заболеваний, развившихся в результате нарушения соотношения альфа или бета-цепей специального белка глобина. Глобин образует гемоглобин. Гемоглобин жизненно важен в организме, так как он входит в состав эритроцитов (красных кровяных клеток), которые переносят кислород от легких ко всем тканям и органам. Талассемия проявляется гемолитической анемией различной степени выраженности. Из-за разрушения неправильного гемоглобина эритроциты быстро разрушаются. Организм пытается скомпенсировать дефицит гемоглобина в организме и усиливает образование красных клеток крови в костном мозге. Альфа-талассемия – результат недостаточного образования альфа-глобиновых цепей. Бета-талассемия – результат недостаточного синтеза бета-глобиновых цепей.

Причины талассемии

Талассемия – генетическое заболевание, возникает при повреждении генов гемоглобина и тяжесть заболевания зависит от глубины поломки генов. 3 У здорового

человека за образование альфа-глобиновых генов отвечают четыре альфа-глобиновых гена по два на каждой 16-й хромосоме ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Потеря одного альфа-глобинового гена ($-\alpha/\alpha$ или $\alpha\text{T } \alpha/\alpha$) выражается бессимптомной формой альфа-талассемии. Потеря двух альфа-глобиновых генов ($-\alpha/-\alpha$ или $--/\alpha\alpha$) сопровождается легким течением альфа-талассемии – альфа-талассемия с минимальными проявлениями. Отсутствие функции трех альфа-глобиновых генов ($--/-\alpha$ или $--/\alpha\text{T } \alpha$) проявляется клинически выраженными изменениями (гемоглобин может колебаться в диапазоне от 30 г/ до 100 г/л). Эта форма называется гемоглобинопатия Н. Отсутствие функции всех четырех альфа-глобиновых генов сопряжено с внутриутробной гибелью плода или преждевременным рождением ребенка с анемической водянкой плода. В настоящее время при проведении внутриутробных переливаний эритроцитной массы удается сохранить жизнь таким пациентам. Бета-глобины кодируются бета-глобиновым геном, который локализуется на 11-й хромосоме (β/β). Для нормального образования молекулы гемоглобина необходима работа двух бета-глобиновых генов (β/β). Нарушение работы гена может быть незначительным, т.е. количество образующейся бета-глобиновой цепи незначительно меньше нормы (β^{++}), существенным (количество образующейся бета-глобиновой цепи существенно меньше нормы (β^{+}) или полное отсутствие функции гена (синтез бета-глобиновой цепи не возможен (β^0)). Если у человека поврежден только один бета-глобиновый ген, то, как правило, заболевание – бета-талассемия – протекает легко (малая форма или здоровый носитель). Повреждение обоих генов приводит к тяжелому течению бета-талассемии – промежуточной и большой форме заболевания, последняя известна как анемия Кули. Возможны сочетания альфа- и бета-талассемии, что относительно выравнивает баланс синтеза альфа- и бета-глобиновых цепей, приводя к более мягкому проявлению заболевания, редко возможно сочетание бета-талассемии и увеличения числа альфа-глобиновых генов, известное как трипликация альфа-глобиновых генов, что существенно ухудшает течение талассемии.

Что делать, если установлен диагноз талассемия?

Ваш лечащий врач должен отправить вас на консультацию к местному врачу-гематологу, который затем, должен дать направление в один из Федеральных центров, указанных ниже, для проведения диагностики (подтверждения талассемии) и назначения правильного лечения. Для получения необходимого лечения также важно оформить инвалидность, поэтому в заключении медицинской организации, кроме информации о

терапии, должны быть рекомендации о прохождении МСЭ по месту жительства. В соответствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых, лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, утвержденном постановлением Правительства РФ № 890 от 30.07.1994 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», дети-инвалиды в возрасте до 18 лет обеспечиваются всеми лекарственными средствами по рецептам врачей бесплатно. Кроме того, талассемия относится к гематологическим заболеваниям (наследственным гемопатиям), и препараты для лечения данных заболеваний и коррекции осложнений их лечения также должны предоставляться пациентам по рецептам врачей бесплатно.

Что является стандартной терапией талассемии?

Пациенты малой формой бета-талассемии и здоровые носители талассемии не требуют лечения. Для них очень важно соблюдение здорового образа жизни: сбалансированное питание, двигательная активность, отсутствие вредных привычек (курение, алкоголь, употребление токсичных веществ), что позволит организму самостоятельно компенсировать генетический дефект. Больные тяжелыми клиническими формами талассемии нуждаются не только в здоровом образе жизни, но и в специальном лечении. Для всех пациентов с любой формой талассемии в любом возрасте принципиально важна двигательная активность – занятия физкультурой и спортом (без участия в соревнованиях), что позволит максимально поддержать минерализацию костей скелета, особенно при среднетяжелых и тяжелых клинических формах талассемии.

Трансфузионная терапия (переливания эритроцитарной массы или взвеси)

Пациенты со средне тяжелыми формами талассемии (промежуточная форма бета-талассемии и другие клинически схожие формы талассемии) в трансфузиях донорских эритроцитов нуждаются редко (например, при снижении гемоглобина менее 50 г/л, при сопутствующих инфекциях, при проведении хирургических операций, на время беременности, при выраженной задержке роста, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, склонности к тромбозам, тяжелых костных деформациях). Пациенты с тяжелыми формами талассемии (большой формой бета-талассемии и другими клинически

схожими формами талассемии) для сохранения нормальных темпов роста и развития в детском возрасте, для сохранения качества и продолжительности жизни не отличающегося от здоровых людей – во взрослом возрасте, вынуждены регулярно каждые 3-4 недели в течение всей жизни получать трансфузии (переливания) донорских эритроцитов. При назначении переливаний донорских эритроцитов врач подробно объяснит, что является стандартной терапией талассемии, как будет проходить трансфузия, почему ее нужно проводить, проведет пробу на совместимость донорских эритроцитов с вашей кровью, объяснит какие могут быть реакции на переливание и что нужно вам делать в этих случаях. Необходимо внимательно выслушать доктора, если у вас возникнут какие-либо вопросы, не стесняйтесь, задайте их до начала трансфузии, и далее тщательно следуйте советам врача.

Хелаторная терапия

Это лечение, направленное на удаление избытка железа из организма пациента. Используются лекарственные препараты, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации (деферирикс**) в соответствии с инструкцией.

Какие исследования необходимы для контроля лечения?

Общий (клинический) анализ крови развернутый), который позволит врачу оценить насколько адекватно организовано лечение клинически значимой формы талассемии. Анализ крови биохимический общетерапевтический позволяет оценить безопасность проводимой вам (вашему ребенку) терапии. Ультразвуковое исследование печени и селезенки необходимо для оценки степени гепатоспленомегалии. Исследование функции сердца (электрокардиография, эхокардиография, при необходимости холтеровское мониторирование сердечного ритма) для всех пациентов с клинически значимыми формами талассемии с момента постановки диагноза и далее ежегодно. Исследование содержания железа методом МРТ в режиме T2* в печени и миокарде до начала хелаторной терапии и для контроля освобождения органов от избытка железа. Скрининг на инфекции, передающиеся с компонентами донорской крови (определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2

(Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови), в случае регулярных трансфузий – ежемесячно, при редких трансфузиях – ежегодно. Оценка остроты зрения и слуха до начала хелаторной терапии и далее ежегодно. Оценка минеральной плотности костей скелета методом рентгеноденситометрии ежегодно начиная с подросткового возраста.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки степени тяжести E/β-талассемии

Название на русском языке: Шкала оценки степени тяжести E/β-талассемии

Оригинальное название: A scoring system for the classification of β-thalassemia/HbE disease severity

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [199]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени тяжести E/β-талассемии

Критерий	Значение	Балл	Значение	Балл	Значение	Балл
Гемоглобин, г/л	>70	0	60-70	1	<60	2
Возраст первых проявлений, лет	>10	0	2-10	0,5	<2	1
Возраст 1-й трансфузии, лет	>10	0	4-10	1	<4	2
Трансфузионная зависимость	нет/редкие трансфузии	0	эпизодические	1	регулярные	2
Размер селезенки, см	<4	0	4-10	1	>10	2
Задержка роста	-	0	+/-	0,5	+	1

Интерпретация: E/β-талассемии считается легкой при сумме баллов менее 4, средней степени тяжести при сумме баллов 4-7 и тяжелой – при более 7 баллов.

Приложение Г2. Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ)

Название на русском языке: Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно независимую формы (ТНЗТ)

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

Назначение: подразделение заболевания в зависимости от потребности регулярных гемотрансфузиях

Содержание:

Критерии подразделения талассемии на трансфузионно зависимую (ТЗТ) и трансфузионно незвисимую формы (ТНЗТ) (каждому из критериев присваивается 1 балл):

- анемия 2-3 степени тяжести до 2-х летнего возраста
- анемия влияет на качество жизни
- среднегодовой (базовый) Hb <70 г/л
- выраженная гепатоспленомегалия (более 5 см ниже края реберной дуги)
- задержка физического развития (ниже 10 центиля)
- частые интеркуррентные инфекции

Интерпретация: при наличии 4 и более баллов талассемия относится к ТЗТ форме, при наличии менее 4 баллов – к ТНЗТ форме.