

# ХЕЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Перегрузка железом (ПЖ) – состояние, обусловленное чрезмерным поступлением железа в организм, и при отсутствии специальных механизмов его экскреции – избыточным накоплением в тканях с последующим их повреждением, приводящим к функциональной недостаточности органов [1]. Наиболее часто данное состояние возникает вследствие проведения регулярной заместительной терапии эритроцитарной массой при анемиях различного генеза. По данным статистики, ежегодно в России примерно у 500 больных детей и 2 000 взрослых развивается посттрансфузионная ПЖ [2]. Она формируется при наследственных анемиях (большая и промежуточная формы бета-талассемии, другие гемоглобинопатии, тяжелые формы мембрано- и ферментопатий, врожденные сидеробластные и дизэритропоэтические анемии, конституционные гипо- и апластические анемии) и приобретенных заболеваниях (приобретенная апластическая анемия, миелодиспластический синдром (МДС), миелофиброз и др.) [3–5].

## Ключевые слова:

анемия  
посттрансфузионная перегрузка железом  
дети  
хелаторы

Потребность в трансфузиях и, соответственно, скорость формирования ПЖ зависит от основного заболевания [6]. У пациентов с большой формой бета-талассемии ежегодный объем эритроцитарной массы, получаемой с трансфузиями, составляет 100–200 мл/кг, что эквивалентно дополнительному поступлению железа – 160–330 мг/кг/год, или 0,32–0,64 мг/кг/день, хотя эти показатели могут варьировать у различных пациентов [7–9]. Больным с МДС нередко в течение двух лет вводится около 100 доз эритроцитарной массы, при этом с одной дозой эритроцитарной массы пациент получает 200–250 мг железа [6, 10]. Таким образом, при хронических трансфузиях ежемесячный избыток железа у детей с МДС составляет 0,5–1 г [10].

Для выведения избыточного железа применяют хелаторы, лекарственные препараты, способные связывать и удалять железо из организма. До появления хелаторов основной причиной гибели пациентов, получающих множественные трансфузии, были нарушения функции печени и сердца. У детей с большой формой бета-талассемии, получающих гемотрансфузии с раннего возраста, без адекватной хелации смерть наступает в школьном или подростковом возрасте от сердечной недостаточности или нарушений ритма [5]. Назначение хелаторов не только позволяет увеличить продолжительность жизни, но и значительно повысить ее качество. Большинство масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности хелаторной терапии проведены с участием пациентов с большой формой бета-талассемии [5]. Влияние хелаторной терапии на прогноз других состояний, ассоциированных с ПЖ, менее изучен [11].

Согласно современной концепции все пациенты, получающие регулярную заместительную терапию эритроцитарной массой, нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии [5]. Основная цель лечения – сохранение безопасного уровня железа в организме. Перед началом хелаторной терапии проводится обследование с целью оценки функции органов (сердца, печени, эндокринных желез, почек), а также железного статуса пациента. В дальнейшем проводится мониторинг состояния пациента и изменения у него запасов железа (табл. 1). К основным показателям, позволяющим оценить степень ПЖ, относятся: сывороточный ферритин (СФ), концентрация железа в печени (LIC, *liver iron concentration*) и магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и сердца в режиме T2\*. Определение СФ остается наиболее доступным и достаточно точным методом исследования и применяется повсеместно для мониторинга ПЖ. LIC считается эталоном, позволяющим наиболее точно оценить запасы железа в организме, которые рассчитываются по формуле: общие запасы железа в организме (мг/кг) = 10,6 × LIC (мг железа/г сухого вещества печени). Основным недостатком метода – его инвазивность, хотя при проведении биопсии опытными хирургами риск развития осложнений минимальный [12, 13].

**Для выведения избыточного железа применяют хелаторы, лекарственные препараты, способные связывать и удалять железо из организма. До появления хелаторов основной причиной гибели пациентов, получающих множественные трансфузии, были нарушения функции печени и сердца**

Современным неинвазивным методом оценки содержания железа в сердце и печени является МРТ в режиме T2\*. Получены данные о том, что концентрация железа в печени по результатам МРТ совпадает с данными LIC, оценка содержания железа в миокарде методом МРТ

(T2\* миокарда) требует дальнейшего исследования и стандартизации [5, 14–16].

Обычно проведение хелаторной терапии начинают после первых 10–20 трансфузий или при уровне СФ  $\geq 1000$  мкг/л, а у трансфузионно-независимых пациентов с промежуточной формой бета-талассемии – при СФ  $> 600$  мкг/л и LIC  $< 5$  мг железа/г сухого вещества [5].

В настоящее время в клинической практике используют три хелатора железа: дефероксамин, деферипрон (L1), деферазирокс. Существуют различные схемы хелаторной терапии, которые применяются в зависимости от состояния пациента и степени ПЖ.

**Обычно проведение хелаторной терапии начинают после первых 10–20 трансфузий или при уровне СФ  $\geq 1000$  мкг/л, а у трансфузионно-независимых пациентов с промежуточной формой бета-талассемии – при СФ  $> 600$  мкг/л и LIC  $< 5$  мг железа/г сухого вещества**

**Дефероксамин (ДФО)** – наиболее широко распространенный и изученный хелатор железа. ДФО плохо всасывается в кишечнике, поэтому используется для подкожного и внутривенного введения. При стандартном клиническом применении лишь небольшая часть (около 10%) препарата связывает железо, это обусловлено его короткой полужизнью в плазме (начальная величина ее равна 0,3 ч) с быстрой элиминацией в мочу и желчь. Вскоре после прекращения инфузии ДФО останавливается и процесс хелации железа. На величину экскретируемого железа влияют: введенная доза (экскреция железа возрастает по мере увеличения дозы, однако это отношение не является линейным); путь и длительность введения (чем медленней вводится препарат, тем больше его эффективность); запасы железа в организме (чем больше ЗЖ, тем выше его экскреция после введения ДФО); статус пациента по содержанию витамина С (при ПЖ витамин С быстро окисляется, что ведет к его дефициту и уменьшению экскреции железа после введения ДФО).

Доза ДФО должна быть установлена в зависимости от нагрузки организма железа и возраста пациента (табл. 2). Стандартные дозы для детей – 20–40 мг/кг, для взрослых – до 50 мг/кг. Препарат вводится в течение 8–12 ч, путем медленной подкожной инфузии по 5–7 ночей в

неделю. Подбор дозы осуществляется с учетом СФ с использованием терапевтического индекса [17].

**Интенсивная хелаторная терапия.** В случаях тяжелой ПЖ суточная инфузия ДФО позволяет быстро снизить токсичность свободного железа [18]. К **абсолютным показаниям** в ее назначение относятся: тяжелая ПЖ (СФ  $> 2500$  мкг/л; LIC  $> 15$  мг /г сухого вещества [19]); значительное поражение сердца (выраженные сердечные аритмии, сердечная недостаточность [20]). К **дополнительным:** сложности с проведением регулярных подкожных инфузий ДФО или устойчиво плохой комплаенс; пациентки, планирующие беременность; пациенты, планирующие ТГСК; пациенты с активным гепатитом С [8]. Рекомендованная доза для суточной инфузии составляет не менее 60 и не более 100 мг/кг/сут [20]. Продолжительность терапии зависит от состояния пациента. При длительной терапии возможны осложнения в виде инфекции и тромбозов, поэтому в некоторых центрах обычно используются антикоагулянты [8]. Этот метод хелаторной терапии значительно снижал запасы железа, способствовал обратному развитию аритмий сердца и улучшал показатель фракции изгнания левого желудочка.

**Таблица 1. Мониторинг состояния пациентов, получающих хелаторную терапию [4; модифицированная]**

Эффект	Мониторинг	Частота
Перегрузка железом	СФ	Каждые 3 мес. с расчетом терапевтического индекса
	LIC	В начале терапии, затем ежегодно [5]
	МРТ сердца и печени в режиме T2*	Ежегодно
Сердечно-сосудистые осложнения	ЭКГ	Ежегодно
	ЭхоКГ	Ежегодно или по клиническим показаниям
Задержка роста	Измерение роста стоя и сидя	Каждые 3 мес.
Нарушение полового развития	ФСГ, ЛГ	Каждые 6 мес.
Диабет	Глюкоза в моче	Каждый визит
Поражения печени	Печеночные функциональные пробы	Каждые 3 мес.
	Серологические пробы на вирусный гепатит	Ежегодно
Гипотиреоз	T <sub>4</sub> , ТТГ	Каждые 6 мес.
Гипопаратиреоз	Кальций, фосфор в крови	Каждые 3 мес.
Поражения костей	Костный возраст (рентгенография кистей рук)	В начале лечения и каждые 2 года при отсутствии нарушений роста
Ототоксичность	Аудиометрия	Ежегодно при отсутствии симптоматики
Поражения сетчатки	Электроретинография	Ежегодно при отсутствии симптоматики
Иерсиниозная инфекция	Серологическое исследование	По клиническим показаниям

ЛГ – лютеинизирующий гормон; T<sub>4</sub> – тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Несмотря на то что ДФО хорошо выводит железо, использование препарата может быть ограничено за счет его парентерального введения. Кроме этого, лечение ДФО часто сопровождается развитием осложнений. Кроме развития местных кожных реакций, существует риск развития инфекции, вызываемой *Yersinia enterocolitica*. При длительном лечении ДФО могут обостряться и другие инфекции, такие как *Klebsiella*. Разумно приостановить лечение ДФО до установления причины у любого пациента с необъяснимыми подъемами температуры тела. Тяжелая аллергическая реакция на ДФО встречается редко. При использовании ДФО у детей необходимо помнить о дозозависимых осложнениях. *Проблемы со слухом* у младших детей с относительно низкой нагрузкой железа [19] и при низком терапевтическом индексе ( $< 0,025$ ) [17] в случаях назначения высоких доз ДФО могут возникать чувствительные нервные нарушения по отношению высокочастотных звуков, шум в ушах и глухота. *Токсические влияния на глаза* были впервые отмечены при введении очень высоких доз ( $> 100$  мг/кг/сут) [21]. Симптоматика может состоять из ночной слепоты, нарушений цветового видения, визуальных полей и снижения остроты зрения. В тяжелых случаях при фундоскопии (исследовании глазного дна) могут выявляться признаки пигментного ретинита, но в легких случаях они определяются лишь при электроретинографии. *Замедление роста* может возникать при введении слишком больших доз ( $> 40$  мг/кг). Среди факторов риска важны начало терапии в молодом возрасте ( $< 3$  лет) и большие дозы ДФО [22]. Скорость роста быстро восстанавливается при снижении дозы до стандартной возрастной – менее 40 мг/кг/сут. Для детей любого возраста важен мониторинг роста. *Изменения скелета* более часты при избыточных дозах ДФО у больных с низкой степенью ПЖ [23]. Можно наблюдать рахитоподобные костные поражения и *гепи valgum*, наряду с изменениями метафизов (особенно в позвонках), что приводит к укорочению туловища.

Радиографические черты включают деминерализацию позвонков и уплощение их тел. Поскольку подобные изменения необратимы, то больных надо регулярно проверять на их возможное развитие.

**Деферазирокс** – пероральный хелатор, обладающий очень высоким сродством и специфичностью к железу. Препарат лицензирован в качестве монотерапии первой линии для лечения ПЖ в более 70 странах мира, включая США и ЕС. В 2007 г. препарат был зарегистрирован на территории РФ для применения при хронической пост-трансфузионной ПЖ у взрослых и детей от 2 лет [2].

**В случаях тяжелой ПЖ суточная инфузия ДФО позволяет быстро снизить токсичность свободного железа. К абсолютным показаниям в ее назначение относятся: тяжелая ПЖ (СФ  $> 2500$  мкг/л; LIC  $> 15$  мг /г сухого вещества); значительное поражение сердца (выраженные сердечные аритмии, сердечная недостаточность)**

Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Таблетка растворяется в воде (или яблочном соке) и принимается в виде напитка 1 раз в день. Препарат позволяет выводить избыток железа не только из плазмы, но и из паренхимы органов, в т. ч. из сердца. Эффективность хелации составляет 28% при широком диапазоне доз и уровней нагрузки железа. Метаболизм деферазирокса происходит в печени, а его метаболиты выводятся преимущественно с калом (84% дозы).

Начальная доза препарата составляет 20 мг/кг/сут. У пациентов, получающих трансфузии эритроцитарной массы более 14 мл/кг/мес, с целью более быстрого снижения количества железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 30 мг/кг. Для пациентов, принимавших ранее ДФО с хорошим клиническим эффектом, начальная доза деферазирокса

должна составлять половину дозы ДФО. Стандартные терапевтические дозы – 20–30 мг/кг/сут. При назначении препарата необходимо учитывать скорость поступления железа в организм. Прием DFX в дозе 10 мг/кг/сут позволяет поддерживать железо в организме на постоянном уровне у больных, которым редко проводят переливание крови ( $< 2$  ед. донорских эритроцитов в месяц). Прием в дозе 20 мг/кг/сут поддерживает баланс или уменьшает ПЖ у пациентов с низкой или средней трансфузионной потребностью (2–4 ед. донорских эритроцитов в месяц). Применение препарата в дозе 30 мг/кг/сут вызывает снижение содержания железа у большинства пациентов, независимо от их потребности в трансфузиях. При неэффективности

**Таблица 2. Схема назначения дефероксамина [4]**

Состояние	Действия
СФ 1000 мкг/л, или LIC $> 3,2$ мг/г сухого вещества, или возраст 3 лет (регулярные трансфузии с 6–12 мес.)	Начать введение ДФО в дозе 25–30 мг/кг 5 раз в неделю
СФ снижается до $< 1000$ мкг/л, или LIC 3,2–7 мг/г сухого вещества	Продолжить контролировать уровень терапевтического индекса
LIC снижается до $< 3,2$ мг/г сухого вещества	Прервать хелаторную терапию на 6 мес.
Повышение СФ $> 2000$ мкг/л, или LIC 7–15 мг/г сухого вещества	Повышение дозы и/или частоты введения ДФО: <ul style="list-style-type: none"> <li>• сохранять терапевтический индекс <math>&lt; 0,025</math></li> <li>• для детей до 5 лет доза ДФО <math>\leq 35</math> мг/кг</li> <li>• до окончания роста доза ДФО <math>\leq 40</math> мг/кг</li> <li>• для взрослых доза ДФО <math>\leq 50</math> мг/кг</li> </ul>
СФ $> 2500$ мкг/л, или LIC $> 15$ мг/г сухого вещества, или при сердечно-сосудистых осложнениях	24-часовая в/в инфузия ДФО
Цель терапии – постоянное поддержание индекса $< 0,025$ *Терапевтический индекс: средняя дневная доза (мг/кг) / СФ (мкг/л) $\leq 0,025$	

препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация СФ сохраняется на уровне 2 500 мкг/л и более) ее увеличивают до 40 мг/кг. Дальнейшее увеличение дозы не показано. У пациентов в возрасте младше 6 лет отмечалось более быстрое поступление железа с трансфузиями, а также наименьшее снижение при терапии деферазироксом по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми. Коррекция дозы осуществляется каждые 3–6 мес. (под контролем уровня СФ) ступенчато, по 5–10 мг/кг. Пациентам при достижении целевой концентрации СФ (обычно 500–1 000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации СФ в этом целевом диапазоне. Если концентрации СФ остается существенно ниже 500 мкг/л, рекомендуется прекратить лечение препаратом.

Деферазирокс обладает хорошей переносимостью. Нежелательные явления, возникающие во время проведения лечения, как правило, легкой и средней тяжести. Деферазирокс *противопоказан* больным с почечной недостаточностью или серьезными почечными нарушениями. Клинический опыт в применении препарата у больных с серьезными сердечными нарушениями ограничен, потому его прием не рекомендован.

**Мониторинг лечения:** рекомендуется оценивать уровень креатинина сыворотки дважды до начала терапии, а в дальнейшем контролировать его ежемесячно. У детей дозу препарата можно уменьшить на 10 мг/кг, если на протяжении двух визитов подряд креатинин плазмы превышает верхнюю границу возрастной нормы. Прием препарата прекращается при прогрессирующем увеличении креатинина выше верхней границы нормы. Возобновление приема определяется индивидуально для каждого пациента. Ежемесячно рекомендуется контролировать активность печеночных аминотрансфераз. При прогрессирующем повышении активности аминотрансфераз, не связанном с какими-либо другими причинами, лечение следует прервать. После установления причины изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос о возобновлении терапии. До начала и во время лечения препаратом рекомендуется регулярно определять остроту слуха и проводить офтальмологическое исследование (включая глазное дно). В случае развития нарушений слуха или зрения рекомендуется рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения. Ежемесячно следует определять уровень СФ, а у детей – контролировать рост и массу тела.

**Деферипрон** (ДФП) – пероральный хелатор железа, клинические исследования которого были начаты в 1980-е годы. Будучи первоначально лицензированным в Индии, в 1990 г. он был зарегистрирован в ЕС и других странах, а с 2011 г. и в США как препарат монотерапии второго ряда для больных, не способных принимать ДФО. В РФ данный препарат не зарегистрирован, но он активно применяется в некоторых странах ближнего зарубежья (Азербайджан, Молдова и др.). Данный препарат успешно применяется в комбинированной терапии ПЖ.

Стандартной терапевтической дозой ДФП считается 75 мг/кг/сут, разделенная на три равных части. При введении этой дозы мочевая экскреция железа коррелирует с СФ и в целом достигается отрицательный баланс железа [24]. Влияние на долговременную выживаемость и поражение сердца неизвестно. Относительно детей в возрасте до 10 лет имеющийся опыт также ограничен.

Наиболее серьезным побочным эффектом считается развитие агранулоцитоза (наблюдался менее чем у 1 % больных в многоцентровом исследовании) [25]. Более легкие формы нейтропении (абсолютное число нейтрофилов  $0,5–1,5 \times 10^9/л$ ) возникали приблизительно у 5% больных. Рекомендуется проводить мониторинг абсолютного числа нейтрофилов еженедельно или чаще при наличии признаков инфекции. Пока не появятся новые данные об эффективности и безопасности длительного приема ДФП, необходимо проводить биопсию печени перед началом и в ходе лечения ДФП.

**Комбинированная терапия.** В отсутствие эффекта от приема ДФО, деферазирокса или ДФП в качестве препаратов монотерапии, а также при серьезной ПЖ применяют различные схемы комбинированной терапии. В соответствии с этими схемами хелаторы могут назначаться одновременно или последовательно (в разные дни или в разное время в течение дня). Большинство режимов направлено на назначение ДФП для приема в стандартных дозах в течение дня, комбинируя его с различными схемами (частота введения и дозировка) применения ДФО.

**В отсутствие эффекта от приема ДФО, деферазирокса или ДФП в качестве препаратов монотерапии, а также при серьезной ПЖ применяют различные схемы комбинированной терапии. В соответствии с этими схемами хелаторы могут назначаться одновременно или последовательно (в разные дни или в разное время в течение дня)**

**Комбинированная терапия ДФО с ДФП.** В процессе 4 рандомизированных исследований было проведено сравнение результатов различных схем комбинированной и монотерапии ДФО. В целом эти исследования показывают, что СФ можно контролировать относительно небольшими дозами ДФО, применяемого 2 раза в неделю, при его комбинации с ДФП в стандартных дозировках (75 мг/кг/сут). Последнее исследование свидетельствует, что СФ быстрее снижается при сочетании введения ДФО в дозе 40 мг/кг/сут подкожно в течение 5 дней в неделю с приемом ДФП в стандартной дозе в течение 7 дней по сравнению с лечением ДФО в дозе 40 мг/кг/сут в течение 5 дней.

По результатам проводимых исследований было доказано, что при сравнении монотерапии ДФО с комбинированной терапией наилучший положительный результат при МРТ печени в режиме T2\* был в группе с комбинированным режимом терапии [26]. Результаты 2

наблюдательных исследований также показали улучшение функции сердца при применении комбинированной терапии. У 79 пациентов, получавших различные режимы терапии ДФО в сочетании с ежедневным приемом ДФП 75 мг/кг/сут, отмечалось улучшение ФВЛЖ. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 65 больных с умеренным содержанием железа в сердце ( $T2^*$  8–20 мс) сравнивались результаты монотерапии ДФО (стандартный режим введения в течение 5 дней) и комбинированной терапии (ДФП 75 мг/кг/сут + ДФО стандартная доза 5 раз в неделю). Отмечалось улучшение показателя  $T2^*$  в обеих группах, однако оно было более выражено в группе с комбинированным режимом терапии [26].

**Комбинированная терапия ДФО с деферазироксом** рекомендована при тяжелой ПЖ. Цель данной терапии – максимально быстрое выведение железа из организма. Существует несколько терапевтических схем, в одной из которых суточные инфузии ДФО сочетаются с одновременным приемом деферазирокса. Несмотря на хорошие результаты, применение данной схемы ограничено отсутствием достаточно большого количества данных о безопасности ее применения. В другой комбинации детям старше 10 лет с тяжелой ПЖ назначался ДФО в дозе 50 мг/кг/сут в виде длительной подкожной инъекции в сочетании с деферазироксом в

дозе 30 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составляла 1 месяц, далее все пациенты переходили на стандартную терапию деферазироксом в дозе 30 мг/кг/сут. Через месяц от начала комбинированной терапии у всех пациентов отмечалось значительное (в 1,5–2 раза) снижение СФ [27].

**Проведение хелаторной терапии должно начинаться сразу же после выявления значительной ПЖ и проводиться регулярно под контролем лечащего врача. Возможно использование различных схем терапии, которые должны быть подобраны с учетом состояния пациента и степени его перегруженности железом**

**Заключение.** Таким образом, проведение хелаторной терапии должно начинаться сразу же после выявления значительной ПЖ и проводиться регулярно под контролем лечащего врача. Возможно использование различных схем терапии, которые должны быть подобраны с учетом состояния пациента и степени его перегруженности железом. Адекватное проведение хелаторной терапии позволяет избежать серьезных осложнений, приводящих к гибели пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. / Под ред. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., Сметаниной Н.С. *Практическая медицина*, 2015 г., 448 С.
2. Денисеня Г. Хелаторная терапия: новые возможности лечения редких заболеваний. *Медицинский вестник*, 2011. 27.
3. Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузке железом. *Гематология и трансфузиология*, 1999. 5: 44-46.
4. Анемии у детей. Под ред. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., М.: Макс-Пресс, 2000, 216 с.
5. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2014, 1: 51-59.
6. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001. 115: 239-252.
7. Modell V. Total management of thalassemia major. *Archives of Diseases in Childhood*. 1977. 52: 485-500.
8. Thalassemia International Federation (TIF) Guidelines 2000.
9. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2007. 82(S12): 1136-9.
10. Гаттерманн Н. Железо: какое количество считать избыточным у больных МДС? Борьба с перегрузкой железом при МДС. *IRON JOURNAL CLUB*. 2008, 2, 1: 2.
11. Cohen A, Maser A, Zoumbos N et al. Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassemia major treated with deferasirox (Exjade®, ICL670). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005. 106: Abstract 822.
12. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000. 343(5): 327-31.
13. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*. 1995. 89(4): 757-61.
14. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005. 106(4): 1460-5.
15. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB et al. R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009. 113: 4853-5.
16. Kirk P, He T, Anderson LJ et al. International reproducibility of single breathhold T2\* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging*. 2010. 32(2): 315-9.
17. Porter JB, Heuvels E. The toxic effects of desferrioxamine. *Bailliere's Clin. Haematol*. 1989. 2: 459-474.
18. Porter JB, Abeysinghe RD, Marshall L, Hider RC, Singh S. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy. *Blood*. 1996. 88: 705-714.
19. Olivieri NF, Nathan DG, Macmillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med*. 1994. 331: 574-578.
20. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000. 95: 1229-1236.
21. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004. 104: 263-269.
22. Piga A, Luzzatto L, Capalbo P et al. High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *Eur. J. Haematol*. 1988. 40: 380-381.
23. Olivieri NF, Koren G, Harris J et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1992. 14: 48-56.
24. Olivieri NF, Koren G, Hermann C et al. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet*. 1990. 336: 1275-1279.
25. Cohen AR, Galanello R, Piga A et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br. J. Haematol*. 2000. 108: 305-312.
26. Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007. 115. 14: 1876-1884.
27. Красильникова М.В., Лохматова М.Е., Сметанина Н.С. Комбинированная хелаторная терапия трансфузионно-зависимой бета-талассемии у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2014. 13, 2: 42-45.