

ОЦЕНКА ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ ДЕСФЕРАЛОМ ПРИ ГОМОЗИГОТНОЙ β -ТАЛАССЕМИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дж. О. ГУСЕЙНОВА, проф. И. И. ИСАЕВ

*Азербайджанский медицинский университета, Баку,
Азербайджанская Республика*

Показана эффективность хелаторной терапии десфералом у 50 детей в возрасте от 7 до 15 лет, страдающих гомозиготной β -талассемией. По данным двухмерной Эхо-КГ и тканевого доплера у них реже выявлялись среднетяжелая и тяжелая формы условно выявленного гемохроматоза.

Ключевые слова: талассемия, эхокардиография, гемохроматоз, десферал.

В настоящее время гемотрансфузионная терапия, направленная на борьбу с анемическим синдромом, не утратила своего значения при гомозиготной β -талассемии у детей. Длительные повторные гемотрансфузионные мероприятия приводят к развитию гемохроматоза внутренних органов [1, 2]. По литературным данным, железо при большой β -талассемии интенсивно откладывается в сердечной мышце [2–4]. При этом сердце при морфологическом исследовании коричневатого-кирпичной окраски, часто дилатированы камеры, миокард выглядит дряблым, стенки полостей могут быть утолщены. Видимых глазом отложений железа больше в субэндокардиальных слоях миокарда, они более выражены в желудочках сердца, чем в предсердиях. В полостях возможны тромбы. Гистологическое исследование выявляет отложение железа в миофибриллах. В строме миокарда, особенно в участках склероза, в цитоплазме кардиомиоцитов обнаруживается распространенное отложение гемосидерина. Кардиомиоциты в состоянии выраженной дистрофии. Наименее выраженные изменения в проводящей системе сердца, при этом железо обнаруживается в основном в атриовентрикулярном соединении, а не в синусовом узле [2–6].

Современное эхокардиографическое исследование позволяет визуализировать изменения структуры и функции, характеризующие тип поражения сердца, в том числе и при гемохроматозе [2–8]. Благодаря внедрению таких методов эхокардиографии, как импульсно-волновая доплерография в цветном спектральном режиме, энергетический доплер, цветной тканевый доплер с трехмерной реконструкцией структур сердца, а также четырехмерная Эхо-КГ в реальном времени, становится возможным диагностирование гемохроматоза сердца на ранних и последующих стадиях заболевания. В связи с этим была поставлена задача — оценить эффективность хелаторной терапии десфералом у страдающих гомозиготной β -талассемией

детей методом комплексного Эхо-КГ-исследования камер сердца, импульсно-волнового доплеровского исследования в цветном режиме, а также предпринята попытка методом тканевого доплера в трехмерном (Fri Hand) сканировании произвести возможную идентификацию ткани сердца.

Под наблюдением находились 50 страдающих гомозиготной β -талассемией детей в возрасте от 7 до 15 лет (25 девочек и 25 мальчиков), которые составили основную группу. Средний возраст обследованных больных был $10,4 \pm 0,43$ года. Площадь тела составила в среднем $1,08 \pm 0,3$ м². По группе среднеарифметическое значение систолического артериального давления (САД) было $85,4 \pm 1,2$ мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) — $55,0 \pm 0,95$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений в среднем составила $83,12 \pm 1,04$ уд./мин. В контрольную группу вошли 20 здоровых детей, по возрасту, полу аналогичных детям основной группы. 26 больным основной группы проведена хелаторная терапия десфералом (deferaxamin). Активное вещество — дефероксамин во флаконах по 0,5 г сухого активного вещества. 24 больных этой группы десферал не принимали.

С целью выведения патологических отложений железа вводили подкожно с помощью помпы в течение 12 ч, в дозе 1,5–4 г в сут. Курс терапии длился от 3 до 6 мес. В нашей практике побочного действия препарата не зарегистрировано.

Исследование проведено на ультразвуковом приборе Pico (фирмы «Medison», Южная Корея) с универсальным микроконвексным датчиком, программой трехмерного сканирования в режиме Fri Hand scanning, что позволяет построить в различных плоскостях трехмерную реконструкцию оболочек, соответствующих внешним или внутренним поверхностям камер сердца [9], проводить идентификацию тканей в цветном тканевом режиме [10]. Это дало возможность использовать в исследовании данную методику для выявления в цвете условного гемохроматоза.

Объемы и функцию левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) сердца определяли по методу Симпсона, позволяющего с наименьшей ошибкой определять объемы неправильных геометрических фигур [11, 12]. По уравнению Th. Stock et al. [цит. по 13] определялась величина конечного диастолического давления (КДД) в полостях ЛЖ и ПЖ. Конечный систолический меридиональный стресс (КСМС) рассчитывали по методу K. Devereux et al. [13–15].

Конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС) ЛЖ и ПЖ сердца рассчитано по уравнению Лапласа [13]. Импульсная волновая доплерография в цветном спектре проведена по общепринятой методике [11]. Типы диастолической дисфункции ЛЖ определялись в соответствии с канадской классификацией [16].

Статистическую обработку полученных данных производили на IBM PC Pentium, используя приложение Microsoft Excel для Windows. Применялись стандартные методы вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию Стьюдента, где значение $p < 0,05$ считалось достоверным.

Показатели Эхо-КГ в В-режиме левых отделов сердца в зависимости от терапии десфералом у детей с гомозиготной β -талассемией представлены в табл. 1. Как видно, значение большинства показателей у пациентов достоверно отличались от аналогичных данных контрольной группы. В группе больных, которым проведена терапия десфералом, фракция изгнания (ФИ) ЛЖ была выше по сравнению с теми больными, которым хелаторная терапия не проводилась. Следует отметить, что у 18 (36%) больных диагностирован перикардит,

в связи с чем у них выявлена асинергия в виде гипокинезии в нижних отделах сердца.

Показатели Эхо-КГ в В-режиме правых отделов сердца и межжелудочковое взаимодействие у детей, больных гомозиготной β -талассемией, в зависимости, от терапии десфералом представлены в табл. 2. Ударный объем (УО) и ФИ ПЖ были достоверно выше у пациентов, которым проведена терапия десфералом.

Импульсное доплеровское Эхо-КГ-исследование у данного контингента больных продемонстрировало, что показатели приносящего потока легочной вены были нарушены. При этом отношение пиковых скоростей систолической и диастолической волны (S/D ЛВ) составило у больных $0,84 \pm 0,017$, что статистически ниже показателей в контрольной группе: $1,46 \pm 0,08$.

Площадь отверстия митрального клапана у страдающих β -талассемией детей была $3,5 \pm 0,11$ см², что не отличалось от показателей в контрольной группе.

Отношение скорости максимального потока к замедленному (Е/А) составило у больных в среднем $1,07 \pm 0,009$ ед, а время изоволюмического расслабления (ВИР) $69,02 \pm 2,3$ мс, при этом различия были достоверны по сравнению с контрольной группой, так, значение Е/А составляло в ней $1,49 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) и ВИР — $75,0 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). Митральная регургитация отмечалась только у двух больных, при этом она не превосходила 1-й степени. В группе страдающих β -талассемией детей были выявлены структурные изменения ЛЖ сердца: КДД составляло $17,76 \pm 0,7$ мм рт. ст. и было достоверно завышено по сравнению с показателями в контрольной группе — $11,9 \pm 0,2$ мм рт. ст.

Таблица 1

Эхокардиографические показатели в В-режиме левых отделов сердца в зависимости от терапии десфералом при гомозиготной β -талассемии у детей

Показатели	Группы обследованных пациентов			
	контрольная, $n = 20$	основная, $n = 50$		
		не принимавшие десферал, $n = 24$	принимавшие десферал, $n = 26$	по всей группе
КДО ЛЖ, мл	$86,4 \pm 3,3$	$92,5 \pm 6,67$	$83,37 \pm 6,67$	$88,27 \pm 4,7$
КСО ЛЖ, мл	$33,5 \pm 1,28$	$47,8 \pm 2,26^{**}$	$41,57 \pm 3,17^*$	$44,6 \pm 9,0$
УО ЛЖ, мл	$53,7 \pm 2,23$	$47,68 \pm 4,89$	$42,26 \pm 4,2^*$	$44,86 \pm 3,2$
ФИ, %	$61,45 \pm 0,8$	$47,02 \pm 2,17^{***}$	$49,0 \pm 1,8^{***}$	$49,05 \pm 1,4^{***}$
КДО/ММ ЛЖ, мл/г	$0,81 \pm 0,032$	$0,97 \pm 0,059^{**}$	$0,98 \pm 0,069^{**}$	$0,979 \pm 0,045^{**}$
V ЛП, см ³	$30,37 \pm 0,57$	$21,56 \pm 1,28^{**}$	$25,82 \pm 1,47^{**}$	$23,67 \pm 0,973$
S АО, см ²	$2,93 \pm 0,093$	$3,04 \pm 0,14$	$3,02 \pm 0,13$	$3,037 \pm 0,096$
S АО/S _{тел} , см ² /м ²	$2,05 \pm 0,052$	$1,4 \pm 0,7^{***}$	$1,24 \pm 0,15^{***}$	$1,64 \pm 0,11^{***}$

Примечания. Статистически значимое различие показателей по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. То же в табл. 2.

КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ; КДО/ММ ЛЖ — отношение конечно-диастолического объема к массе миокарда ЛЖ; V ЛП — объем левого предсердия; S АО — площадь поперечного сечения аорты; S АО/S_{тел} — отношение площади поперечного сечения аорты к площади тела.

Эхокардиографические показатели в В-режиме правого желудочка и межжелудочковое взаимодействие в зависимости от терапии десфералом у детей, больных гомозиготной β -талассемией

Показатели	Группы обследованных пациентов			
	контрольная, <i>n</i> = 20	основная, <i>n</i> = 50		
		не принимавшие десферал, <i>n</i> = 24	принимавшие десферал, <i>n</i> = 24	по всей группе
БВОС, мл	58,4±1,6	73,3±5,7*	66,8±6,1	69,9±4,2
КСО ПЖ, мл	24,9±0,7	20,2±2,0*	21,9±2,4	21,1±1,6
БВОД, мл	131,2±5,2 (86,3–158)	144,4±10,0 (32,97–255,14)	131,0±9,8 (44,91–250,99)	137,4±7,0 (32,97–255,14)
КДО ПЖ, мл	45,3±2,4	43,3±3,4	38,0±3,6	40,5±2,5
УО ПЖ, мл	20,4±1,3	25,0±2,5***	18,2±2,2***	21,5±1,7***
ФИ, %	22,2±1,4	17,3±2,3	20,9±2,2***	19,9±2,2
ДО ПЖ/ДО ЛЖ, ед	0,524±0,023 (0,35–0,666)	0,475±0,042 (0,15–1,16)	0,456±0,046 (0,11–1,09)	0,465±0,031 (0,11–1,16)
СО ПЖ/СО ЛЖ, ед	0,726±0,029	0,457±0,092	0,657±0,185	0,561±0,106 (0,09–4,9)
ОПП, см ³	35,3±0,3	37,6±2,2	31,6±2,1	34,5±1,6
S ЛА, см ²	2,19±0,06	2,22±0,08	2,26±0,10	2,24±0,06
ИС ЛА, см ² /м ²	1,91±0,05	2,45±0,08***	2,40±0,13**	2,43±0,08***

Примечания. ДО ПЖ/ДО ЛЖ — отношение диастолических объемов ПЖ и ЛЖ; СО ПЖ/СО ЛЖ — отношение систолических объемов ПЖ и ЛЖ; ОПП — объем правого предсердия; S ЛА — площадь ЛА; ИС ЛА — площадь ЛА, индексированная на площадь тела.

($p < 0,001$). КСМС ЛЖ в группе больных составил $53,08 \pm 2,6$ дин. см², что практически не отличается от данного показателя у здоровых детей. Аналогичная картина наблюдалась со стороны показателей КДНС ЛЖ, которые в группе страдающих β -талассемией детей составили $220,3 \pm 1,15$ дин. см² при $224,1 \pm 0,5$ дин. см² в контрольной группе. Исследование выявило у обследованных больных два варианта диастолической дисфункции ЛЖ сердца: 1) застойный тип с ослабленной функцией левого предсердия (ЗТОФП) у 33 (66%) пациентов; 2) застойный тип с сохраненной функцией предсердия (ЗТСФП) у 17 (34%).

С учетом того что структурные изменения отмечались у всех больных, степень диастолической дисфункции была 3–4-й. У пациентов с проведенной терапией десфералом чаще выявлялся вариант ЗТСФП. У 13 ($50,0 \pm 9,8\%$) детей, получавших препарат, и у 4 ($16,7 \pm 7,6\%$) детей, не принимавших его, наблюдался вышеуказанный вариант диастолической дисфункции.

Результаты трансаортального потока крови показали, что площадь отверстия клапана аорты у пациентов составила $1,7 \pm 0,03$ см², что практически не отличается от данных в группе здоровых детей. УО по доплеру (УО доп.) у больных в среднем было достоверно снижено и составило $48,0 \pm 4,4$ мл по сравнению с показателями в контрольной группе — $60,01 \pm 6,4$ мл ($p < 0,001$).

В группе страдающих β -талассемией детей минутный объем крови по доплеру (МО доп.) соста-

вил $3998,4 \pm 4,4$ л мин, что достоверно ниже показателей в контрольной группе — $4994,3 \pm 5,2$ л мин ($p < 0,001$). УО доп. и МО доп. были более высокими у пациентов, которым была проведена терапия десфералом. Так, УО доп. у детей, не получавших десферал, составил $44,4 \pm 3,4$ мл, что сравнительно ниже показателей у пациентов, получавших данный препарат, — $49,0 \pm 3,6$ мл. У детей, не получавших десферал, МО доп. составил $3690,5$ л мин и был достоверно снижен по сравнению с данными в группе пациентов, получавших данный препарат, — $4072,8 \pm 0,08$ л мин ($p < 0,001$).

Показатели потока нижней полой вены были нарушены у всех больных, при этом отношение пиковых скоростей систолической и диастолической волны (S/D НПВ) составило $1,49 \pm 0,14$ ед, различия были достоверны по сравнению с контрольной группой, так, значение E/A составляло в ней $0,84 \pm 0,03$ ед ($p < 0,001$). Площадь отверстия трикуспидального клапана в группе больных составила $2,69 \pm 0,083$ см², что не отличалось от показателей здоровых детей. Отношение скорости максимального потока к замедленному (E/A) составило в группе больных $1,31 \pm 0,07$ ед, в контрольной группе — $2,16 \pm 0,07$ ед. ВИР трикуспидального клапана составило в группе больных $87,24 \pm 6,17$ мс, в контрольной группе — $76,0 \pm 0,45$ мс ($p < 0,001$), что указывало на диастолическую дисфункцию ПЖ сердца. Трикуспидальной регургитации не выявлено.

Таблица 3

Возможная идентификация ткани с помощью тканевого доплера в трехмерном режиме при гомозиготной β -талассемии у детей

Показатели цветного картирования	Условная тканевая идентификация	Сканирование органов	
		печень	сердце
Черно-белый	Контроль	—	—
Фиолетовый	Фосфолипидоз	—	—
Голубой	Гиперплазия + гемохроматоз	50 (100%)	44 (88%)
Красно-белый	Фиброэлластоз	—	—
Красно-серый	Склероз	3 (6%)	2 (4%)
Красно-бежевый	Фиброз	47 (98%)	28 (56%)
Красно-желтый	Жировая дистрофия	—	—
Зеленый	Новообразование	—	—

Различия средних показателей структурных изменений ПЖ сердца в группе страдающих гомозиготной β -талассемией детей и у здоровых были статистически недостоверными. Показатели в группе больных составили: КДД ПЖ — $1,86 \pm 0,69$ мм рт. ст., КСМС ПЖ — $54,59 \pm 2,5$ дин. см², КДНС ПЖ — $22,04 \pm 1,14$ дин. см². Также статистически недостоверными оказались различия средних показателей структурных изменений ПЖ сердца в группе пациентов с проведенной терапией десфералом и у больных, не получавших данный препарат.

Средние показатели площади отверстия легочной артерии (ЛА) в группе больных составляли $2,07 \pm 0,0049$ см², что практически не отличается от показателей контрольной группы.

Пиковая скорость систолического потока (V max) в группе больных была достоверно снижена и составляла $0,455 \pm 0,028$ м/с по сравнению с данными контрольной группы — $0,546 \pm 0,04$ м/с ($p < 0,001$). Регургитация крови клапана ЛА в группе обследованных пациентов не выявлена. Среднее давление в ЛА в группе больных было достоверно снижено — $9,4 \pm 0,05$ мм рт. ст. в от-

личие от показателей в контрольной группе — $14,2 \pm 0,04$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Среднее давление в ЛА у больных, не получавших десферал, было $9,28 \pm 0,02$ мм рт. ст., что практически не отличается от средних показателей пациентов, принимавших данный препарат.

Результаты трехмерного цветного тканевого доплеровского исследования у детей, больных гомозиготной β -талассемией, представлены в табл. 3. Для контроля тканевого доплеровского исследования сканировали важный паренхиматозный орган — печень, где возможно высокое скопление железа, т. е. развитие гемохроматоза. У больных при сканировании печени скопление железа выявлялось в голубом цвете, отмечалась гиперплазия с признаками гемохроматоза — переход голубого цвета в черный. Признаки повышенного скопления железа в сердечной мышце выявлено у 44 (88%) больных. В левых отделах сердца распространенность условного гемохроматоза доминировала. У пациентов, которым проведена терапия десфералом, реже выявлялись средне-тяжелая и тяжелая формы условно выявленного гемохроматоза. Следует отметить и то, что тканевый доплер позволил выявить наличие условного фиброза и склероза сердечной мышцы у данного контингента больных.

Таким образом, результаты исследования показали, что по данным двухмерной Эхо-КГ и тканевого доплера ФИ ЛЖ была достоверно выше у больных, которым проводилась хелаторная терапия десфералом. ЗТСФП чаще встречается в группе пациентов, получавших десферал. При исследовании правых отделов сердца средние показатели УО ПЖ и ФИ ПЖ были также достоверно выше у пациентов, принимавших данный препарат. УО доп. ЛЖ и МО доп. ЛЖ был более высоким у пациентов, которым была проведена терапия десфералом.

Показатели структурных изменений ПЖ сердца у больных, не принимавших десферал, не отличались от данных пациентов, получавших этот препарат. У обследованных, которым была проведена терапия десфералом, среднее давление в ЛА было ниже.

По данным двухмерной Эхо-КГ и тканевого доплера у пациентов, получавших десферал, реже выявлялись среднетяжелая и тяжелая формы условно выявленного гемохроматоза.

Литература

1. Гаджиев А. Б. Наследственные заболевания крови в Азербайджане: новые перспективы в профилактике и лечении // Годовой сборник научных трудов, посвященных актуальным проблемам гематологии и трансфузиологии, НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. А. Эйвазова.— Баку, 2004.— С. 61–65.
2. Елисеев О. М. Поражение сердца при гемохроматозе // Тер. архив.— 1988.— № 8.— С. 141–147.
3. Токарев Ю. Н., Сеттарова Д. А. Наследственный гемохроматоз // Клин. медицина.— 1988.— № 3.— С. 136–142.
4. Шарандак А. П., Токарев Ю. Н., Комарькова И. В. О состоянии миокарда у больных наследственным гемохроматозом по данным эхокардиографии // Тер. архив.— 1990.— № 7.— С. 102–105.
5. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates /

- G. Nahalis, A. S. Manolis, I. Gerasimidou et al. // *Am. Heart. J.*— 2001.— Vol. 141.— P. 428–434.
6. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool / P. D. Jensen, F. T. Jensen, T. Christensen et al. // *Blood.*— 2003.— Vol. 101.— P. 4632–4639.
 7. Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardiography: application to the Diagnosis of Myocardial hemochromatosis / F. Lattanzi, P. Bellotti, E. Picano et al. // *Echocardiography.*— 1996.— Vol. 13.— P. 9–20.
 8. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease / J. C. Wood, J. M. Tyszka, S. Carson et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 103.— P. 1934–1936.
 9. Саидова М. А., Розога А. Н., Беленков Ю. Н. Первый опыт применения «живой» трехмерной эхокардиографии в России // *Кардиология.*— 2004.— № 5.— С. 100–104.
 10. Role of ultrasonic tissue characterization to distinguish reversible from irreversible myocardial in jury / K. B. Sagar, L. R. Peic, T. L. Rhyne et al. // *Y. Am. Soc. Echocardiogr.*— 1990.— Vol. 3.— P. 471.
 11. Струтынский А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация: Учебн. пособ.— 2-е изд.— М: Медпресс-информ, 2003.— 208 с.
 12. Жаринов О. И., Салам С., Каморовский Р. Р. Состояния правого желудочка и межжелудочковое взаимодействие у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.*— 2000.— № 11.— С. 45–49.
 13. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А. В. Грачев, А. Л. Аляви, Г. У. Ниязова, С. Б. Мостовщиков // *Кардиология.*— 2000.— № 3.— С. 31–38.
 14. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Canau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1992.— Vol. 19.— P. 1550–1558.
 15. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension / R. B. Devereux, D. D. Savage, I. I. Sachs, J. H. Laragh // *Am. J. Cardiol.*— 1983.— Vol. 51.— P. 171–176.
 16. Неласов Ю. Н., Кастанаян А. А. К вопросу о модификации канадской классификации диастолической дисфункции левого желудочка // *Сердечная недостаточность.*— 2000.— Т. 1, № 2.— С. 54–55.

ОЦІНКА ХЕЛАТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ДЕСФЕРАЛОМ ПРИ ГОМОЗИГОТНІЙ β -ТАЛАСЕМІЇ В ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ КОМПЛЕКСНОГО ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

ДЖ. О. ГУСЕЙНОВА, І. І. ІСАЄВ

Показано ефективність хелаторної терапії десфералом у 50 дітей віком від 7 до 15 років, що страждають на гомозиготну β -таласемію. За даними двомірної Ехо-КГ і тканинного доплера у них рідше виявлялися середньоважка та важка форми умовно виявленого гемохроматозу.

Ключові слова: таласемія, ехокардіографія, гемохроматоз, десферал.

ASSESSMENT OF CHELATE THERAPY WITH DESFERAL IN HOMOZYGOTIC BETA-THALASSEMIA IN CHILDREN ACCORDING TO COMPLEX ECHOCARDIOGRAPHY FINDINGS

Dzh. O. GUSEYNOVA, I. I. ISAYEV

Efficacy of chelate therapy with Desferal in 50 children aged 7–15 suffering from homozygotic beta-thalassemia was shown. According to 2-dimensional Echo-CG and tissue Doppler study, they less frequently had severe and moderate forms of conventionally revealed hemochromatosis.

Key words: thalassemia, echocardiography, hemochromatosis, Desferal.

Поступила 29.06.2009