

# Ультразвуковая оценка морфометрических показателей, систолической и диастолической функции левого желудочка сердца у детей с $\beta$ -талассемией

А.Б. Сугак, Г.Н. Николаева, Е.В. Феоктистова

ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования – оценить возможности эхокардиографии в ранней диагностике изменений строения и функции левого желудочка у детей с  $\beta$ -талассемией. Эхокардиография с исследованием движения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой доплерографии была проведена 50 пациентам с  $\beta$ -талассемией и 47 условно здоровым детям от 2 до 16 лет. У пациентов с  $\beta$ -талассемией были достоверно выше конечно-систолический и конечно-диастолический диаметры левого желудочка, индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, диаметр левого предсердия, сердечный индекс, скорости трансмитрального кровотока (Е и А), диастолические скорости движения фиброзного кольца митрального клапана ( $e'$  и  $a'$ ) и отношение  $E/e'$  ( $P < 0,05$  для всех

сравнений). Фракция выброса левого желудочка была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ). Для повышения точности эхокардиографии в ранней диагностике нарушения функции сердца у пациентов с  $\beta$ -талассемией необходима разработка нормальных для  $\beta$ -талассемии референсных значений фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка, а также показателей диастолической функции левого желудочка. Оценка строения и функции сердца должна выполняться в центрах, имеющих опыт работы с больными  $\beta$ -талассемией, и учитывать особенности гемодинамики при хронической анемии.

**Ключевые слова:** эхокардиография, тканевая доплерография,  $\beta$ -талассемия, перегрузка железом, дети.

А.Б. Сугак – д.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Г.Н. Николаева – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Е.В. Феоктистова – к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

**Контактная информация:** 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, отделение ультразвуковой диагностики. Сугак Анна Борисовна. Тел.: +7 (495) 287-65-70. E-mail: sugak08@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Талассемии – группа врожденных заболеваний, характеризующихся нарушением синтеза гемоглобина и развитием хронической гемолитической анемии. Пациенты с большой формой  $\beta$ -талассемии (самой распространенной и наиболее тяжелой формой заболевания) нуждаются в пожизненной регулярной заместительной терапии донорской эритроцитарной массой для поддержания уровня гемоглобина близким к нормальному и обеспечения адекватной оксигенации тканей [1]. Трансфузионно-зависимые пациенты с  $\beta$ -талассемией получают в 20 раз больше железа, чем всасывается в норме, что приводит к его отложению в печени, сердце, железах внутренней секреции и других органах [2]. Вызванное токсическим воздействием железа повреждение клеток играет ведущую патофизиологическую роль в развитии ассоциированной с перегрузкой железом кардиомиопатии [3–5]. Так называемая талассемическая кардиомиопатия, клинически проявляющаяся дилатационной кардиомиопатией с признаками рестрикции и аритмией, остается основной причиной смертности пациентов с  $\beta$ -талассемией, и даже в лучших медицинских центрах треть пациентов умирает к возрасту 35 лет [4–6]. Исследования показали, что интенсивная терапия хелаторами железа может предотвратить, отложить и даже восстановить миокардиальную дисфункцию и предотвратить раннюю смерть от поражения сердца в случае, если перегрузка миокарда железом диагностирована до развития сердечной недостаточности [4, 7, 8]. Однако длительное время талассемическая кардиомиопатия протекает бессимптомно, а когда сердечная недостаточность проявляется клинически, прогноз неблагоприятен. Ранняя диагностика кардиомиопатии на доклинической стадии на сегодняшний день недостаточно успешна. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ) у регулярно получающих трансфузии пациентов с перегрузкой железом, измеренные традиционными эхокардиографическими методами, остаются сохранными вплоть до финальных стадий болезни [4, 9]. При этом прогрессия от легких отклонений эхокардиографических показателей до тяжелой сердечной недостаточности часто происходит очень

быстро [10]. В связи с этим сохраняет актуальность поиск новых методик и критериев выявления ранних признаков поражения сердца при  $\beta$ -талассемии для своевременной интенсификации хелаторной терапии пациентам из группы риска по развитию сердечной недостаточности [5]. На сегодняшний день “золотым стандартом” для ранней диагностики сердечного гемохроматоза является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в режиме T2 Star Imaging (T2\*) [4, 11, 12]. Однако благодаря своей низкой стоимости и широкой распространенности основным скрининговым методом для выявления структурных и функциональных нарушений сердца остается эхокардиография [13].

Цель исследования – оценить возможности эхокардиографии в ранней диагностике изменений строения и функции ЛЖ сердца у детей с  $\beta$ -талассемией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с февраля 2013 по февраль 2016 г. было обследовано 50 детей с  $\beta$ -талассемией в возрасте от 2 до 16 лет (27 мальчиков и 23 девочки), составивших основную группу. Пациенты проходили обследование и лечение по поводу основного заболевания в ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диагноз “ $\beta$ -талассемия” всем детям основной группы был установлен на основании клинической картины и результатов ДНК-исследования глобиновых генов [14]. Контрольную группу составили 47 детей в возрасте от 2 до 16 лет (29 мальчиков и 18 девочек) без признаков анемии и патологии сердечно-сосудистой системы по данным клинического, лабораторного, электро- и эхокардиографического обследования. Дети контрольной группы были госпитализированы в Центр по поводу малых хирургических операций и проходили обследование в рамках предоперационной подготовки.

Всем детям основной и контрольной групп были проведены: клиническое обследование, лабораторное обследование (в том числе исследование содержания ферритина

в сыворотке крови), электрокардиография, эхокардиография с применением стандартных методов оценки строения и функции ЛЖ и исследования движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в импульсно-волновом режиме тканевой доплерографии. Регистрировали антропометрические параметры (рост и массу тела), рассчитывали площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Du Bois.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппаратах iU 22 (Philips, Нидерланды) и Acuson S2000 (Siemens, Германия) секторными датчиками, работающими в диапазоне частот 1–5 МГц по стандартной методике [15]. В М- и В-режимах измеряли конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), конечно-систолический (КСД, мм) и конечно-диастолический (КДД, мм) диаметры ЛЖ, конечно-диастолическую толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм), диаметр левого предсердия (ЛП, мм). Рассчитывали конечно-систолический (КСО, мл) и конечно-диастолический (КДО, мл) объемы ЛЖ по уравнению Тейхольца, индексы конечно-систолического (ИКСО = КСО ЛЖ / ППТ; мл/м<sup>2</sup>) и конечно-диастолического (ИКДО = КДО ЛЖ / ППТ; мл/м<sup>2</sup>) объемов ЛЖ, массу миокарда ЛЖ по формуле Devereux ( $MM\ ЛЖ = 0,81 \times (1,04 \times (МЖП + ЗСЛЖ + КДД\ ЛЖ)^3 - КДД\ ЛЖ^3) + 0,06$ ; г) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ =  $MM\ ЛЖ / ППТ^{2,7}$ ; г/м<sup>2,7</sup>). Индексация массы миокарда ЛЖ на рост<sup>2,7</sup> (м) проводилась в соответствии с рекомендациями S.R. Daniels et al. [16], что позволяет минимизировать возрастные, половые и расовые различия, а также различия, связанные с избыточной массой тела.

Для оценки систолической функции ЛЖ сердца регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), по стандартным формулам рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ ( $ФВ\ ЛЖ = (КДО\ ЛЖ - КСО\ ЛЖ) / КДО\ ЛЖ$ ; %), ударный объем (УО =  $КДО\ ЛЖ - КСО\ ЛЖ$ ; мл), минутный объем сердца (МО =  $УО \times ЧСС$ ; л/мин), сердечный индекс (СИ =  $МО / ППТ$ ; л/мин/м<sup>2</sup>).

Для оценки диастолической функции ЛЖ сердца в режиме импульсно-волновой доплерографии регистрировали трансмитральный кровоток и измеряли скорости раннего (МК E) (м/с) и позднего (МК A) (м/с)

диастолического наполнения ЛЖ, рассчитывали их отношение (МК E/A).

В импульсно-волновом режиме тканевой доплерографии измеряли скорости систолического движения, раннего и позднего диастолического движения септальной (МК s' septal, МК e' septal и МК a' septal) и латеральной (МК s' lateral, МК e' lateral и МК a' lateral) частей ФК МК (см/с), рассчитывали среднее значение скорости раннего диастолического движения ФК митрального клапана ( $МК\ e'\ mean = (МК\ e'\ septal + МК\ e'\ lateral) / 2$ ; см/с).

Для выявления начальных признаков нарушения строения и функции ЛЖ сердца у детей использовали разработанные нами ранее критерии: увеличение диастолического индекса ЛЖ более 77,1 мл/м<sup>2</sup> – для диагностики расширения полости; увеличение индекса массы миокарда ЛЖ более 43,4 г/м<sup>2,7</sup> для детей в возрасте от 1 до 6 лет или более 35,1 г/м<sup>2,7</sup> для детей в возрасте 6 лет и старше – для диагностики гипертрофии миокарда; снижение фракции выброса ЛЖ менее 60,3% – для диагностики нарушения систолической функции [17]. Для диагностики нарушения диастолической функции и повышения конечно-диастолического давления в ЛЖ использовали критерии, рекомендованные ASE: при отношении скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости раннего диастолического движения ФК МК E/e' < 8 конечно-диастолическое давление в ЛЖ считали нормальным; значения МК E/e' lateral > 12, МК E/e' mean > 13, МК E/e' septal > 15 свидетельствовали о повышении конечно-диастолического давления в ЛЖ; промежуточные значения ( $8 < E/e' < 12-15$ ) свидетельствовали о возможной диастолической дисфункции, требующей уточнения [18].

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, информированное согласие было подписано официальными представителями детей.

Результаты исследования обработаны стандартными статистическими методами с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении количественные данные пред-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных детей

Показатели	Контрольная группа (n = 47)	Дети с $\beta$ -талассемией (n = 50)
Возраст, годы	8,3 ± 4,9 1,0–17,0	8,2 ± 4,4 1,9–16,0
Масса тела, кг	30,4 ± 15,5 9,3–63,3	26,4 ± 11,3 11,0–51,0
Рост, см	130,9 ± 28,2 77,0–187,0	122,6 ± 23,5 67,0–164,0
ППТ, м <sup>2</sup>	1,04 ± 0,37 0,45–1,79	0,93 ± 0,27 0,50–1,50
Содержание гемоглобина, г/л	117,9 ± 18,6 97,0–147,0	97,9 ± 17,9*** 39,0–131,0
Содержание ферритина в сыворотке крови, мкг/л	43,5 14,2–211,0 10,0–520,0	1648,0*** 703,0–1962,0 55,0–6251,0

*Примечание:* при нормальном распределении на первой строке ячейки представлены  $M \pm \sigma$ , на второй – минимальное – максимальное значения; при ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана, на второй – 25–75-й процентиля, на третьей – минимальное – максимальное значения. \*\*\* – достоверность различий при сравнении с контрольной группой при  $P < 0,001$ .

ставлены в виде среднего значения ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ) ( $M \pm \sigma$ ), минимального – максимального значений; при ненормальном распределении – в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75-го процентилей), минимального – максимального значений. Дискретные признаки представлены в виде частот (%). Гипотезу о равенстве средних в группах сравнения проверяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении данных и с помощью  $U$ -теста Манна–Уитни для данных, не подчиняющихся нормальному распределению. Также использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст и антропометрические характеристики детей основной и контрольной групп (масса тела, рост, ППТ) не различались (табл. 1). В группе пациентов с  $\beta$ -талассемией было достоверно ниже содержание гемоглобина и достоверно выше содержание ферритина в сыворотке крови. Признаков сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, легочной гипертензии и гемодинамически значимых структурных нарушений сердца ни у одного из обследованных детей выявлено не было. В группе пациентов с  $\beta$ -талассемией

45 (90%) детей получали регулярные гемотрансфузии; 35 (70%) детей получали терапию хелаторами железа; 8 (16%) детям была выполнена спленэктомия.

При оценке структурных особенностей ЛЖ сердца по данным М- и В-режимов эхокардиографии в группе детей с  $\beta$ -талассемией были достоверно больше, чем в контрольной группе, абсолютные размеры ЛЖ и левого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, индексированные на ППТ конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, а также индекс массы миокарда ЛЖ (табл. 2). При индивидуальном анализе морфометрических показателей ЛЖ у 2/3 пациентов с  $\beta$ -талассемией были обнаружены дилатация полости ЛЖ (35 (70%)) и гипертрофия миокарда ЛЖ (31 (62%)), что было достоверно больше, чем в контрольной группе (5 (11%) и 12 (26%)) ( $P < 0,001$ ). Толщина стенок и масса миокарда ЛЖ в группах не различались.

У пациентов с  $\beta$ -талассемией отмечалось достоверное увеличение сердечного индекса по сравнению с контрольной группой, в то время как различий в частоте сердечных сокращений, величине ударного выброса и минутного объема ЛЖ между группами выявлено не было (см. табл. 2).

При оценке систолической функции сердца у подавляющего большинства (49 (98%))

**Таблица 2.** Морфометрические показатели и показатели систолической функции ЛЖ у обследованных детей

Показатели	Контрольная группа (n = 47)	Дети с $\beta$ -талассемией (n = 50)
<b>Морфометрические показатели сердца</b>		
Толщина МЖП, мм	6,3 ± 1,1 4,1–9,4	6,5 ± 1,3 4,2–10,1
КДД ЛЖ, мм	38,4 ± 5,7 28,0–51,0	41,0 ± 5,5* 31,0–53,0
Толщина ЗСЛЖ, мм	5,9 ± 1,0 4,0–8,2	6,2 ± 1,3 4,0–9,4
Диаметр ЛП, мм	24,0 ± 4,1 17,0–30,5	27,3 ± 5,1*** 17,0–42,0
КСО ЛЖ, мл	19,4 ± 7,8 7,0–37,0	25,1 ± 10,7** 9,0–56,0
ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	18,8 ± 4,3 11,2–34,6	26,9 ± 8,1*** 14,8–57,3
КДО ЛЖ, мл	66,9 ± 23,6 31,0–126,0	76,6 ± 24,3* 39,0–138,0
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	65,5 ± 9,3 53,0–100,1	82,9 ± 16,2*** 54,0–145,0
ММ ЛЖ, г	65,0 ± 30,6 21,8–148,5	76,1 ± 34,2 28,9–187,7
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2,7</sup>	34,0 ± 10,6 18,8–53,6	47,3 ± 19,6*** 23,8–105,9
<b>Показатели систолической функции ЛЖ</b>		
ЧСС, уд/мин	96,6 ± 17,6 59,0–137,0	97,3 ± 19,5 58,0–145,0
ФВ ЛЖ, %	70,3 ± 3,6 65,0–79,0	67,6 ± 4,5** 58,0–78,0
УО, мл	47,5 ± 16,5 24,0–90,0	52,3 ± 15,4 28,0–83,0
МО, л/мин	4,4 ± 1,3 1,9–8,5	4,8 ± 1,6 2,4–8,6
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	4,4 ± 1,2 2,7–8,0	5,5 ± 1,8** 2,9–10,8

*Примечание:* на первой строке ячейки представлены  $M \pm \sigma$ , на второй – минимальное – максимальное значения. \* – достоверность различий при сравнении с контрольной группой при  $P < 0,05$ , \*\* – при  $P < 0,01$ , \*\*\* – при  $P < 0,001$ .

пациентов с  $\beta$ -талассемией фракция выброса ЛЖ была в пределах нормы, а ее незначительное снижение (58%) зарегистрировано лишь у одного (2%) ребенка, однако среднее значение этого показателя в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной (см. табл. 2). Пограничные значения фракции выброса ЛЖ (60–62%) были зарегистрированы у 4 (8%) детей с  $\beta$ -талассемией. У всех детей контрольной группы фракция выброса ЛЖ была выше 62%.

Показатели диастолической функции ЛЖ – скорости трансмитрального кровотока,

измеренные в импульсно-волновом доплеровском режиме, – были достоверно выше в группе пациентов с  $\beta$ -талассемией по сравнению с контрольной группой, в то время как отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A) в группах не различалось (табл. 3).

Оценка движения ФК МК в импульсно-волновом режиме тканевой доплерографии выявила достоверное увеличение скоростей раннего и позднего диастолического движения латеральной и септальной части ФК МК, а также отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ

**Таблица 3.** Показатели трансмитрального кровотока и движения ФК МК

Показатели	Контрольная группа (n = 47)	Дети с $\beta$ -талассемией (n = 50)
Показатели трансмитрального кровотока в импульсноволновом доплеровском режиме		
МК E, м/с	86,7 ± 16,6 54,0–117,0	112,5 ± 20,0*** 75,0–170,0
МК A, м/с	53,2 ± 9,1 38,0–73,0	68,5 ± 15,8*** 41,0–122,0
МК E/A	1,73 ± 0,22 1,40–2,30	1,68 ± 0,32 0,92–2,50
Показатели движения ФК МК в импульсноволновом режиме тканевого доплера		
МК e' septal, см/с	12,3 ± 1,6 9,0–15,7	14,1 ± 3,7** 8,7–24,0
МК a' septal, см/с	6,2 ± 0,7 5,0–7,7	7,6 ± 3,4* 3,0–22,0
МК s' septal, см/с	8,1 ± 1,2 6,0–11,5	8,9 ± 2,3 6,8–18,0
МК e' lateral, см/с	15,6 ± 2,3 11,5–20,0	18,1 ± 4,6** 11,0–30,0
МК a' lateral, см/с	6,6 ± 0,6 5,0–8,0	9,2 ± 3,6*** 4,0–23,0
МК s' lateral, см/с	9,7 ± 2,0 6,5–13,0	10,5 ± 3,0 6,0–18,0
МК e' mean, см/с	13,9 ± 1,7 10,3–17,5	15,9 ± 3,8** 10,9–26,5
МК E/e' septal	7,2 ± 1,8 4,2–11,0	8,4 ± 2,0** 4,1–15,2
МК E/e' lateral	5,7 ± 1,4 2,8–8,9	6,5 ± 1,7* 3,3–11,3
МК E/e' mean	6,3 ± 1,5 3,4–9,9	7,3 ± 1,7* 4,0–12,2

*Примечание:* на первой строке ячейки представлены  $M \pm \sigma$ , на второй – минимальное – максимальное значения. \* – достоверность различий при сравнении с контрольной группой при  $P < 0,05$ , \*\* – при  $P < 0,01$ , \*\*\* – при  $P < 0,001$ .

**Таблица 4.** Результаты оценки диастолической функции ЛЖ у обследованных детей

Показатели	Контрольная группа (n = 47)	Дети с $\beta$ -талассемией (n = 50)
МК E/e' lateral		
<8	43 (91%)	44 (88%)
8–12	4 (9%)	6 (12%)
>12	–	–
МК E/e' mean**		
<8	43 (91%)	34 (68%)
8–13	4 (9%)	16 (32%)
>13	–	–
МК E/e' septal		
<8	30 (63%)	22 (42%)
8–15	17 (37%)	27 (55%)
>15	–	1 (2%)

*Примечание:* \*\* – достоверность различий при сравнении двух групп при  $P < 0,01$ .

к скорости раннего диастолического движения ФК МК (E/e') у пациентов с  $\beta$ -талассемией по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3). Скорости систолического движения латеральной и септальной частей ФК МК в группах не различались.

На основании анализа значений комбинированного показателя МК E/e' в соответствии с вышеуказанными критериями нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено лишь у одного пациента с  $\beta$ -талассемией (табл. 4). Пограничные значения показателя МК E/e' встречались как у детей контрольной группы, так и у детей с  $\beta$ -талассемией. Причем отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к средней ранней диастолической скорости движения ФК МК (МК E/e' mean) достоверно чаще находилось в промежуточной зоне у детей с  $\beta$ -талассемией по сравнению с контрольной группой. В основной группе отношение E/e' септальной, латеральной частей ФК МК, а также среднее значение были достоверно выше, чем в контрольной группе (см. табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных факторов, влияющих на структуру и функцию сердца при  $\beta$ -талассемии, является значительная перегрузка объемом вследствие хронической анемии. Поскольку гемоглобин отвечает за транспорт кислорода, при хронической анемии для сохранения уровня доставки кислорода организм компенсирует низкую концентрацию гемоглобина увеличением сердечного выброса и сердечного индекса [4]. Увеличение сердечного индекса обычно достигается увеличением конечно-диастолического объема, ударного объема и частоты сердечных сокращений. Таким образом, в результате адаптации к условиям хронической гипоксии у пациентов с хронической анемией формируется эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, признаки которой можно выявить по данным традиционной эхокардиографии уже в детском возрасте.

У обследованных нами пациентов с  $\beta$ -талассемией были достоверно выше конечно-систолический и конечно-диастолический диаметры ЛЖ, индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и сер-

дечный индекс по сравнению с контрольной группой, в то же время толщина стенок ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, ЧСС и ударный объем ЛЖ между группами не различались. Большинство исследователей свидетельствуют о наличии у пациентов с  $\beta$ -талассемией (в том числе и у детей и подростков без клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы) гипертрофии ЛЖ с увеличением полости ЛЖ и увеличением сердечного выброса [19–24]. В то же время некоторые авторы отмечают отсутствие различий в размерах полости ЛЖ у пациентов с  $\beta$ -талассемией по сравнению с контрольной группой [13]. В нашем исследовании у пациентов с  $\beta$ -талассемией был достоверно больше диаметр левого предсердия по сравнению с контрольной группой, что совпадает с данными немногочисленных исследований, посвященных оценке строения и функции левого предсердия при данном заболевании [21, 24, 25]. То, что дилатация левых камер сердца и гипертрофия ЛЖ связаны, в первую очередь, с адаптацией к хронической анемии, а не с токсическим поражением миокарда железом, косвенно подтверждает исследование D.A. Stakos et al. [25], по данным которого у пациентов с  $\beta$ -талассемией индекс массы миокарда ЛЖ и размеры левого предсердия по данным эхокардиографии были достоверно больше по сравнению с контрольной группой, несмотря на отсутствие увеличения содержания железа в сердце по данным МРТ сердца в режиме T2\*.

В публикациях приводятся противоречивые данные об изменениях фракции выброса ЛЖ при  $\beta$ -талассемии – отмечают отсутствие различий [13, 24], повышение [22] и понижение [19, 20] этого показателя по сравнению с контрольной группой. В нашем исследовании у подавляющего большинства детей с  $\beta$ -талассемией фракция выброса ЛЖ была в пределах нормы (>60%), однако среднее значение этого показателя в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной. Некоторые исследователи [26] считают, что у пациентов с  $\beta$ -талассемией, имеющих признаки ремоделирования сердца в результате адаптации к хронической анемии, а именно дилатацию ЛЖ с увеличением сердечного выброса, нормальными следует считать более высокие значения фракции выброса и фракции

укорочения ЛЖ, чем в обычной популяции. Для поддержания нормального системного давления в условиях повышенного сердечного выброса организм снижает системную сосудистую резистентность путем дилатации периферических артерий, что ведет к снижению диастолического давления [27, 28]. В соответствии с законом Старлинга при снижении постнагрузки и увеличении преднагрузки у пациентов с хроническими анемиями отмечается компенсаторное повышение сократимости миокарда (увеличивается фракция выброса). Таким образом, нормальные для обычной популяции значения фракции выброса ЛЖ  $>60\%$  (и соответствующие значения фракции укорочения ЛЖ  $>33\%$ ) у пациентов с  $\beta$ -талассемией могут свидетельствовать о начинающемся поражении миокарда [28].

Принято считать, что при ассоциированной с перегрузкой железом кардиомиопатии нарушение диастолической функции предшествует нарушению систолической функции ЛЖ – на ранних стадиях выявляют нарушение диастолической функции по рестриктивному типу, при прогрессировании болезни присоединяется нарушение сократительной функции обоих желудочков с развитием дилатации всех камер сердца [5]. Однако спектр изменений показателей диастолической функции ЛЖ, представленный в публикациях, весьма разнообразен – авторы отмечают у пациентов с  $\beta$ -талассемией увеличение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е и А) [21–23] (что соответствует нашим наблюдениям), увеличение только скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) [24], снижение отношения скорости раннего к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) [29, 30], его увеличение [13, 22], отсутствие различий этого показателя по сравнению с контрольной группой [20, 21, 24] (последнее как в нашем исследовании). Наиболее распространенный критерий раннего нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с  $\beta$ -талассемией с сохранной систолической функцией – это повышение отношения скорости раннего к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А). Однако точность данного критерия является спорной из-за его зависимости от объемной нагрузки и частоты сердечных сокра-

щений. В исследовании А. Aessopos et al. [28] ретроспективный анализ историй болезни 315 пациентов с  $\beta$ -талассемией показал, что наиболее точным предиктором развития систолической дисфункции является уменьшение скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (А), отражающее преимущественно повышение жесткости стенок ЛЖ. По мнению авторов, увеличение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) у пациентов с  $\beta$ -талассемией в большей степени отражает увеличение преднагрузки в результате хронической анемии и не имеет предсказательной ценности, а также снижает предсказательную ценность отношения скорости раннего к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) [26]. В нашем исследовании у детей с  $\beta$ -талассемией выявлено не снижение, а, напротив, увеличение скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (А), как и скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) по сравнению с контрольной группой.

В последние годы все больше публикаций посвящено использованию тканевой доплерографии для оценки регионарной систолической и диастолической функции ЛЖ, в том числе и у пациентов с  $\beta$ -талассемией [13, 23, 24, 29, 30]. Показатели тканевой доплерографии в меньшей степени, чем традиционные эхокардиографические показатели, зависят от перегрузки объемом и давлением. Многие авторы утверждают, что этот метод более чувствителен в выявлении ранних признаков нарушений по сравнению с традиционной эхокардиографией и импульсно-волновой доплерографией и позволяет выявить снижение ранней диастолической и систолической скоростей движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов, свидетельствуя о повышении жесткости миокарда при перегрузке железом [4, 30]. Снижение систолической скорости движения ФК МК считается чувствительным маркером систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ [31]. Однако в исследовании А.Т. Yildirim et al. [23] систолическая скорость движения ФК МК у пациентов с  $\beta$ -талассемией, напротив, была больше, чем в контрольной группе. По данным А. Rodrigues et al. [13], S.M. Ragab et al. [24], Y.I. Balci et al. [29],



как и в нашем исследовании, скорости систолического движения ФК МК у пациентов с  $\beta$ -талассемией и в контрольной группе не различались. В исследованиях S.M. Ragab et al. [24], Y.I. Balci et al. [29] скорость раннего диастолического движения ФК МК была достоверно ниже при  $\beta$ -талассемии по сравнению с контрольной группой [24, 29]. В то же время A.T. Yildirim et al. [23], как и в нашем исследовании, выявили повышение скорости раннего диастолического движения септальной части ФК МК у пациентов с  $\beta$ -талассемией по сравнению с контрольной группой.

Обнаруженное нами повышение скоростей трансмитрального кровотока, а также скоростей диастолического движения ФК МК у детей с  $\beta$ -талассемией по сравнению с контрольной группой может быть проявлением гиперкинетического типа гемодинамики, который формируется в результате адаптации к условиям хронической анемии при данном заболевании. Гиперкинез миокарда может маскировать ранние признаки нарушения систолической и диастолической функции сердца, связанные с перегрузкой железом. Этим может объясняться невысокая точность эхокардиографии в выявлении начальных признаков талассемической кардиомиопатии на доклинической стадии.

Комбинированный показатель диастолической функции ЛЖ – отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения ФК МК ( $E/e'$ ) – был предложен как способ для оценки давления наполнения ЛЖ, так как на него влияют как трансмитральный кровоток, так и расслабление миокарда [32]. Установлено, что отношение  $E/e' \geq 15$  соответствует давлению заклинивания в легочных капиллярах  $\geq 20$  мм рт. ст. у пациентов с диастолической дисфункцией, у пациентов с нормальной функцией ЛЖ отношение  $E/e'$  не превышает 8, а у пациентов со значениями  $E/e'$  между 8 и 15 (промежуточная зона) возможно наличие диастолической дисфункции [33]. В исследовании S.M. Ragab et al. [24] получены результаты, похожие на наши: патологического значения  $E/e' \geq 15$  выявлено не было, у большинства пациентов (64%)  $E/e'$  было нормальным (меньше 8), пограничные значения  $E/e'$  (8–15) обнаружены у 36% паци-

ентов с  $\beta$ -талассемией. Полученные нами данные об увеличении отношения  $E/e'$  септальной, латеральной частей ФК МК и среднего значения в основной группе по сравнению с контрольной совпадают с результатами работ A.T. Yildirim et al. [23], G.P. Parale et al. [34], свидетельствуя о наличии тенденции к нарушению диастолической функции у детей с  $\beta$ -талассемией.

Различия в результатах исследования показателей диастолической функции ЛЖ по данным традиционной оценки трансмитрального кровотока по данным импульсно-волновой доплерографии, а также исследования систолической и диастолической функции ЛЖ по данным тканевой доплерографии в работах разных исследователей могут быть связаны с различиями клинических характеристик групп пациентов с  $\beta$ -талассемией (количество, возрастной состав, регулярность трансфузий, регулярность использования хелаторов железа, наличие клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы). По данным МРТ сердца в режиме T2\* перегрузка железом миокарда у детей с  $\beta$ -талассемией, получающих гемотрансфузии и хелаторную терапию, была выявлена начиная с возраста 10 лет [35]. Поэтому более старший возраст пациентов в группе, а также нерегулярная терапия хелаторами железа могут быть причиной выявления у них характерных для ассоциированной с перегрузкой железом кардиомиопатии изменений систолической и диастолической функции, что не было обнаружено в нашем исследовании.

Для повышения точности эхокардиографии в ранней диагностике нарушения функции сердца у пациентов с  $\beta$ -талассемией необходима разработка нормальных для  $\beta$ -талассемии референсных значений фракции выброса и фракции укорочения ЛЖ, а также показателей диастолической функции ЛЖ, в связи с тем, что у данного контингента пациентов они отличаются от таковых в популяции. Это возможно при комплексной оценке сердца с помощью традиционных эхокардиографических методов и тканевой доплерографии и сравнении результатов с показателями концентрации железа в миокарде по данным МРТ сердца в режиме T2\*. Эхокардиографическая оценка строения и функции сердца должна

выполняться в центрах, имеющих опыт работы с пациентами с  $\beta$ -талассемией, и учитывать особенности гемодинамики при хронической анемии.

У большинства пациентов с  $\beta$ -талассемией уже в детском возрасте по данным эхокардиографии отмечается увеличение полости и гипертрофия ЛЖ сердца с увеличением сердечного выброса. При данном заболевании также формируется гиперкинетический тип гемоциркуляции, что выражается в увеличении фракции выброса ЛЖ, скоростей трансмитрального кровотока и скоростей движения ФК МК в режиме тканевой доплерографии. Указанные изменения строения и функции сердца являются, в первую очередь, проявлением адаптации организма к хронической анемии. Эхокардиография на сегодняшний день обладает невысокой точностью в диагностике ранних нарушений систолической и диастолической функции сердца, связанных с перегрузкой железом, возможно, потому что на начальных этапах их проявления маскируются гиперкинезом миокарда.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kremastinos D.T., Farmakis D., Aessopos A. et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives // *Circ. Heart Fail.* 2010. V. 3. No. 3. P. 451–458.
- Hershko C. Iron loading and its clinical implications // *Am. J. Hematol.* 2007. V. 82. No. 12. Suppl. P. 1147–1148.
- Wood J.C. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases // *Blood Rev.* 2008. V. 22. Suppl. 2. P. S14–S21.
- Pennell D.J., Udelson J.E., Arai A.E. et al. Cardiovascular function and treatment in  $\beta$ -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2013. V. 128. No. 3. P. 281–308.
- Taksande A., Prabhu S., Venkatesh S. Cardiovascular aspect of Beta-thalassemia // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2012. V. 10. No. 1. P. 25–30.
- Ahmed S., Saleem M., Modell B., Petrou M. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347. No. 15. P. 1162–1168.
- Hahalis G., Alexopoulos D., Kremastinos D., Zoumbos N. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress // *Am. J. Med.* 2005. V. 118. No. 9. P. 957–967.
- Fabio G., Minonzio F., Delbini P. et al. Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferroxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH) // *Blood.* 2007. V. 109. No. 1. P. 362–364.
- Koonrungsomboon N., Chattipakorn S.C., Fucharoen S., Chattipakon N. Early detection of cardiac involvement in thalassemia: from bench to bedside perspective // *World J. Cardiol.* 2013. V. 5. No. 8. P. 270–279.
- Cohen A.R., Galanello R., Pennell D.J. et al. Thalassemia // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2004. P. 14–34.
- Fischer R., Harmatz P.R. Non-invasive assessment of tissue iron overload // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009. P. 215–221.
- Gujja P., Rosing D.R., Tripodi D.J., Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. V. 56. No. 13. P. 1001–1012.
- Rodrigues A., Guimaraes-Filho F.V., Braga J.C. et al. Echocardiography in thalassemic patients on blood transfusions and chelation without heart failure // *Arq. Bras. Cardiol.* 2013. V. 100. No. 1. P. 75–81.
- Cappellini M.D., Cohen A., Eleftheriou A. et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2<sup>nd</sup> Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation, 2008.
- Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C. et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. V. 23. No. 5. P. 465–495.
- Daniels S.R., Kimball T.R., Morrison J.A. et al. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 76. No. 10. P. 699–701.
- Сугак А.Б. Ультразвуковая диагностика поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ревматическими болезнями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 46 с.
- Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009. V. 22. No. 2. P. 107–133.
- Papadopoulou-Legbelou K., Varlamis S.G., Athanassiou-Metaxa M. et al. Full resting echocardiographic study of left ventricle in children with  $\beta$ -thalassemia major // *Kardiologia.* 2009. V. 2–3. P. 132–138.
- Noori N.M., Mehralizadeh S. Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic heart function in patients suffering from beta-thalassemia major aged 5–10 years at the Zahedan Research Center for Children and Adolescent Health // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010. V. 10. No. 2. P. 150–153.
- Abbas A.A., Najeb B., Abdulhussein A. et al. Echocardiographic parameters of left ventricle systolic and diastolic function in patients with  $\beta$ -thalassemia major // *Iraqi Postgrad. Med. J.* 2012. V. 11. No. 4. P. 562–568.
- Hyder S.N., Kazmi U., Malik A. An echocardiographic evaluation of left ventricular function in

- patients with thalassemia major // J. Pak. Med. Stud. 2013. V. 3. No. 1. P. 10–15.
23. Yildirim A.T., Oymak Y., Yaman Y. et al. Examination of echocardiographic parameters for the early diagnosis of cardiac dysfunction in beta thalassemia major patients // Med. Sci. Discov. 2014. V. 1. No. 2. P. 35–43.
  24. Ragab S.M., Fathy W.M., El-Aziz W.F., Helal R.T. The diagnostic value of pulsed wave tissue doppler imaging in asymptomatic beta-thalassemia major children and young adults; relation to chemical biomarkers of left ventricular function and iron overload // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2015. V. 7. No. 1. P. e2015051.
  25. Stakos D.A., Margaritis D., Tziakas D.N. et al. Cardiovascular involvement in patients with beta-thalassemia major without cardiac iron overload // Int. J. Cardiol. 2009. V. 134. No. 2. P. 207–211.
  26. Aessopos A., Deftereos S., Tsironi M. et al. Predictive echo-Doppler indices of left ventricular impairment in  $\beta$ -thalassemic patients // Ann. Hematol. 2007. V. 86. No. 6. P. 429–434.
  27. Wood J.C., Enriques C., Ghugre N. et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. V. 1054. P. 386–395.
  28. Veglio F., Melchio R., Rabbia F. et al. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients // Am. J. Hypertens. 1998. V. 11. No. 5. P. 539–547.
  29. Balci Y.I., Gurses D. Detection of early cardiac dysfunction in patients with  $\beta$ -thalassemia major and thalassemia trait by tissue doppler echocardiography // Pediatr. Hematol. Oncol. 2011. V. 28. No. 6. P. 486–496.
  30. Aypar E., Alehan D., Hazirolan T., Gumruk F. The efficacy of tissue Doppler imaging in predicting myocardial iron load in patients with beta-thalassemia major: correlation with T2\* cardiovascular magnetic resonance // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2010. V. 26. No. 4. P. 413–421.
  31. Dokainish H., Sengupta R., Pillai M. et al. Assessment of left ventricular systolic function using echocardiography in patients with preserved ejection fraction and elevated diastolic pressure // Am. J. Cardiol. 2008. V. 101. No. 12. P. 1766–1771.
  32. Nagueh S.F., Lakkis N.M., Middleton K.J. et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 1999. V. 99. No. 2. P. 254–261.
  33. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and Tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterisation study // Circulation. 2000. V. 102. No. 15. P. 1788–1794.
  34. Parale G.P., Pawar S.S., Tapare V.S. Assessment of LV diastolic function in patients with beta-thalassemia major with special reference to E/Eann ratio // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2009. V. 31. No. 1. P. 69–73.
  35. Wood J.C., Origa R., Agus A. et al. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major // Haematologica. 2008. V. 93. No. 6. P. 917–920.

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
**ВИДАР**  
МЕДИЦИНСКАЯ  
ЛИТЕРАТУРА

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

<http://vidar.ru/>



Интернет-магазин Издательства «Видар» предлагает своим покупателям профессиональную медицинскую литературу по издательским ценам!

Мы предлагаем вам несколько вариантов доставки: самовывоз, доставка курьером по Москве, доставка почтой в другие регионы.

Ждем Вас на нашем интернет-ресурсе. Также вы сможете оформить подписку на еще не вышедшие издания и купить их по более выгодной цене!

Контакты:

+7-495-768-0434; +7-495-589-8660

## ***Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Morphometry and Systolic and Diastolic Function in Children with $\beta$ -thalassemia***

*A.B. Sugak, G.N. Nikolaeva, E.V. Feoktistova*

*Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Moscow*

*A.B. Sugak – M.D., Ph.D., Ultrasound Diagnostics Department, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow. G.N. Nikolaeva – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow. E.V. Feoktistova – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow.*

*Aim of the study – early left ventricular morphometry and function changes assessment in children with  $\beta$ -thalassemia. Echocardiography including tissue Doppler imaging analysis of the diastolic velocities of the mitral annulus motion was done to 50 children with  $\beta$ -thalassemia and 47 healthy children from 2 to 16 years old. Patients with  $\beta$ -thalassemia had significantly higher left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters, left ventricular end-systolic and end-diastolic volume indexes, left ventricular myocardial mass index, left atrial diameter, cardiac index, transmitral diastolic velocities ( $E$  u  $A$ ), diastolic velocities of the mitral annulus motion ( $e'$  u  $a'$ ), and ratio  $E/e'$  in compare with the control group ( $P < 0.05$  for all comparisons). Left ventricular ejection fraction in children with  $\beta$ -thalassemia was significantly lower in compare with the control group ( $P < 0.05$ ).*

**Key words:** *echocardiography, tissue Doppler imaging,  $\beta$ -thalassemia, iron overload, children.*