

6. Deayton J.R., Sabin C.A., Johnson M.A., Emery V.C., Wilson P., Griffiths P.D. Importance of cytomegalovirus viremia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004; 363(9427): 2116–21.
7. Verschuur E.A.M. Balance between Herpes Viruses and Immunosuppression after Lung Transplantation. Netherlands; 2006. ISBN 90-367-2869-X. <http://www.rug.nl/research/portal/files/2864452/thesis.pdf>
8. Falcone E.L., Adegbulugbe A.A., Sheikh V., Imamichi H., Dewar R.L., Hammoud D.A., et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 compartmentalization in a patient with AIDS and acute varicella-zoster virus meningomyelomalacia. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57(5): e135–42. doi: 10.1093/cid/cit356.
9. Razonable R.R., Fanning C., Brown R.A., Espy M.J., Rivero A., Wilson J., et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant A occurs in critically ill immunocompetent hosts. *J. Infect. Dis.* 2002; 185(1): 110–3.
10. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Yaroslavlseva N.G., Filatov F.P. Comprehensive laboratory examination of patients with hematological malignancies with pneumonia. In: Proceedings of the 7th Congress of Hematology and Blood Transfusion of the Republic of Belarus "Actual problems of Hematology and Blood Transfusion", Minsk. 2012: 265–8. (in Russian)
11. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Parovichnikova E.N., Filatov F.P. Herpes virus infections in hematological patients with leucopenia during nosocomial pneumonia. *Bulletin of Hematology. Russian journal (Vestnik gematologii)*. 2014; 4: 67–8. (in Russian)
12. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., et al. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections in patients with hematological malignancies with pneumonia during chemotherapy. In: Proceedings of the XIX Annual conference "The Consolidation of science and practice in laboratory medicine". Moscow, 25–27 March 2014. Moscow; 2014; 2: 15. (in Russian)
13. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., et al. Herpes virus associated pneumonia in patients with hematological malignancies. The role of molecular diagnostic methods. Proceedings of the VIII Annual conference "Molecular diagnostic 2014", Moscow, 18–20 March, 2014. Moscow; 2014; 1: 302–3. (in Russian)
14. Galstyan G.M., Kesel'man S.A., Gorodetskiy V.M., Aleksanyan M.Zh., Kulikov S.M., Gemdzhyan E.G., et al. Acute respiratory failure treatment during hematological malignancy chemotherapy in ICU. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2009; 12: 37–43. (in Russian)
15. Galstyan G.M., Glasko E.N., Gorodetskiy V.M., Grzhimolovskiy A.V., Danishyan K.I., Demidova I.A., et al. Lung biopsy useful for lung injury diagnosis in patients with hematological malignancies. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2003; 75(10): 57–64. (in Russian)
16. Gondo H., Harada M., Minematsu T., Akashi K., Hayashi S., Taniguchi S., et al. Cytomegalovirus antigenemia in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates after allogeneic bone marrow transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 1993; 34 (11): 1438–44.
17. Konoplev S., Champlin R.E., Giralt S., Ueno N.T., Khouri I., Raad I., et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27(8): 877–81.
18. Nguyen Q., Champlin R., Giralt S., Rolston K., Raad I., Jacobson K., et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(3): 618–23.
19. Schuller D., Spessert C., Fraser V.J., Goodenberger D.M. Herpes simplex virus from respiratory tract secretions: epidemiology, clinical characteristics, and outcome in immunocompromised and nonimmunocompromised hosts. *Am. J. Med.* 1993; 94(1): 29–33.
20. van den Brink J.W., Simoons-Smit A.M., Beishuizen A., Girbes A.R., van Strack Schijndel R.J., Groeneveld A.B. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonization in the critically ill: marker or mediator? *J. Clin. Virol.* 2004; 30(1): 68–72.
21. Luyt C.E., Combes A., Deback C., Aubriot-Lorton M.H., Nieszkowska A., Trouillet J.L., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(9): 935–42. doi: 10.1164/rccm.200609-1322oc.
22. Bouza E., Giannella M., Torres M.V., Catalán P., Sánchez-Carrillo C., Hernandez R.I., Muñoz P.; Gregorio Marañón Task Force for Pneumonia. Herpes simplex virus: a marker of severity in bacterial ventilator-associated pneumonia. *J. Crit. Care*. 2011; 26(4): 432. e1–6. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.10.008.
23. Assink-de Jong E., Groeneveld A.B., Pettersson A.M., Koek A., Vandenbroucke-Grauls C.M., Beishuizen A., Simoons-Smit A.M. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(1): 79–83. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.007.
24. Gooskens J., Templeton K.E., Claas E.C., van Bussel M.J., Smit V.T., Kroes A.C. Quantitative detection of herpes simplex virus DNA in the lower respiratory tract. *J. Med. Virol.* 2007; 79(5): 597–604.
25. Lópea-Giraldo A., Sialer S., Esperatti M., Torres A. Viral-reactivated pneumonia during mechanical ventilation: is there need antiviral treatment? *Front. Pharmacol.* 2011; 2: 66. doi: 10.3389/fphar.2011.00066.
26. Bruynseels P., Jorens P.G., Demey H.E., Goossens H., Pattyn S.R., Elseviers M.M., et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet*. 2003; 362(9395): 1536–41.
27. Linssen C. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in infectious disorders. 2007 ISBN: 978-90-5278-664-3. [http://www.oud.ildcare.eu/Downloads/proefschriften/Thesis Kitty Linssen.pdf](http://www.oud.ildcare.eu/Downloads/proefschriften/Thesis%20Kitty%20Linssen.pdf). Available on: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.007>
28. Lasithiotaki I., Antoniou K.M., Vlahava V.M., Karagiannis K., Spanidos D.A., Siakas N.M., Sourvinos G. Detection of herpes simplex virus type-1 in patients with fibrotic lung diseases. *PLoS ONE*. 2011; 6(12): e27800. doi:10.1371/journal.pone.0027800.
29. Frobert E., Billaud G., Casalegno J.S., Eibach D., Goncalves D., Robert J.M., et al. The clinical interest of HSV 1 semi-quantification in bronchoalveolar lavage. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(1): 265–8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.04.019.

Поступила 08.11.15
Принята к печати 11.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.194.125-053.2-07:616.152.72

Сметанина Н.С.^{1,2}, Терещенко Г.В.¹, Красильникова М.В.¹, Гвоздев А.А.¹, Ибрагимова Д.И.¹,
Митрофанова А.М.¹, Лохматова М.Е.¹, Новичкова Г.А.¹

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ТРАНСФУЗИОННОЗАВИСИМОЙ В-ТАЛАССЕМИЕЙ

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²ФГБУ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Накопление избытка железа в органах и тканях существенно повышают заболеваемость и смертность у больных трансфузионнозависимыми формами анемии. Благодаря современным методам МРТ в режиме T2* стало возможно неинвазивно оценить накопление железа в различных органах. Цель настоящей работы – оценить степень перегрузки железом печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза у детей различного возраста с трансфузионнозависимой большой формой β-талассемии и провести анализ адекватности проводимой хелаторной и трансфузионной терапии. В исследование был включен 21 пациент (12 мальчиков, 9 девочек) в возрасте 3–15 лет (медиана возраста 8 лет) с большой формой β-талассемии. До момента исследования хелаторную терапию не получали 6 детей в возрасте 3–11 лет (медиана возраста 6,5 лет). Всем детям проведено исследование содержания ферритина и растворимого трансферринового рецептора (рТФР) в сыворотке крови, МРТ в режиме T2* гипофиза, миокарда, печени и поджелудочной железы на томографе мощностью 1,5Т. Для оценки степени фиброза и гемосидероза печени проводили чрескожную пункционную биопсию печени с последующим гисто-

логическим и гистохимическим исследованием биоптата. Обнаружена взаимосвязь между содержанием железа в миокарде и активностью эритропоэза ($r = 0,230$). Выявлена высокая обратная корреляция между концентрацией железа в печени и накоплением железа в поджелудочной железе ($r = -0,585$), обратная корреляция между накоплением железа в гипофизе и поджелудочной железе ($r = -0,430$). Большая часть обследованных детей ($n = 12$) имела перегрузку железом как поджелудочной железой, так и гипофизом, что соответствовало сокращению времени МР-сигнала T2*, 8 больных – перегрузку железом гипофиза при допустимом содержании железа в поджелудочной железе, и только 1 ребенок не имел отложений железа в гипофизе и поджелудочной железе. Таким образом, гипофиз накапливает избыток железа существенно раньше, чем поджелудочная железа, но до наступления пубертата эти изменения гипофиза не имеют клинических проявлений. Накопление избытка железа в организме сопровождается в первую очередь повреждением гипофиза с последующим вовлечением поджелудочной железы и далее миокарда. Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о нелинейной зависимости между концентрацией ферритина сыворотки и накоплением железа в гипофизе, что не позволяет использовать концентрацию ферритина сыворотки как маркер накопления железа в гипофизе. Проведение комплексной оценки накопления железа в органах как перед первым назначением хелаторной терапии, так и в динамике, позволит своевременно провести коррекцию дозового режима и сохранить нормальную функцию не только печени и миокарда, но и эндокринных органов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: перегрузка железом; МРТ-диагностика; дети; талассемия.

Для цитирования: Сметанина Н.С., Терещенко Г.В., Красильникова М.В., Гвоздев А.А., Ибрагимова Д.И., Митрофанова А.М., Лохматова М.Е., Новичкова Г.А. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионнозависимой β -талассемией. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 42–48. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-42-48

Smetanina N.S.^{1,2}, Tereshchenko G.V.¹, Krasilnikova M.V.¹, Gvozdev A.A.¹, Ibragimova D.I.¹, Mitrofanova A.M.¹, Lokhmatova M.E.¹, Novichkova G.A.¹

ASSESSMENT OF IRON ACCUMULATION IN CHILDREN WITH TRANSFUSION DEPENDENT β -THALASSEMIA

¹Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D.Rogachev, Moscow, 117997, Russian Federation; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Accumulation of excess iron in the organs and tissues significantly increases morbidity and mortality rates in patients with transfusion-dependent forms of anemia. The purpose of the study were to assess the degree of iron overload of the liver, myocardium, pancreas and pituitary gland in children of various ages with transfusion-dependent major form of β -thalassemia and to analyze the adequacy of ongoing chelation and transfusion therapy. 21 patient with β -thalassemia were included in the study. Prior to the study 6 children did not receive chelation therapy. In all children the serum concentrations of ferritin and soluble transferrin receptor (rTFR) were examined and T2* mode MRI investigations of pituitary, myocardium, liver and pancreas were performed. For the assessment of the degree of liver fibrosis and hemosiderosis there was performed liver biopsy. There was correlation between the iron content in the myocardium and erythropoiesis activity ($r = 0.230$). There was revealed the high inverse correlation between the concentration of iron in the liver and the accumulation of iron in the pancreas ($r = -0.585$), an inverse correlation between the accumulation of iron in the pituitary gland and pancreas ($r = -0.430$). The most of the children ($n = 12$) had iron overload as of the pancreas, as well of the pituitary, which corresponds to a T2*MR signal time shortening, 8 patients had iron overload of the pituitary in allowable iron content in the pancreas, and only the one child had iron deposition neither in the pituitary nor in pancreas. Thus, the pituitary gland accumulates excess iron significantly earlier than the pancreas, but before the onset of puberty, the pituitary gland, these changes of the pituitary do not have clinical manifestations. Accumulation of excess iron in the body is accompanied by a damage of the pituitary gland with following involvement of the pancreatic gland and myocardium. The regression analysis revealed a non-linear relationship between the concentration of serum ferritin and iron accumulation in the pituitary gland. These results don't allow to consider the serum ferritin concentrations as a marker of the accumulation of iron in the pituitary gland.

Key words: iron overload; MRI diagnosis; children; thalassemia.

For citation: Smetanina N.S., Tereshchenko G.V., Krasilnikova M.V., Gvozdev A.A., Ibragimova D.I., Mitrofanova A.M., Lokhmatova M.E., Novichkova G.A. Assessment of iron accumulation in children with transfusion dependent β -thalassemia. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2016; 61(1): 42–48. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-42-48

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11 December 2015

Accepted 11 February 2016

Перегрузка железом – одна из основных проблем у больных наследственными и приобретенными формами анемий, в лечении которых применяют регулярные трансфузии эритроцитной массы. В физиологических условиях поступление железа в организм и его «выделение» сбалансировано около 1 мг/сут. Больные большой формой β -талассемии

или другой рефрактерной формой анемии, которые ежемесячно получают 2–4 дозы эритроцитной массы, ежегодно получают 5000–10 000 мг железа или 0,3–0,6 мг/кг в сутки [1]. Организм человека, как и любой другой, не имеет механизма выделения избытка железа. Более того, неэффективный эритропоэз, сопровождающий промежуточную и большую

Для корреспонденции:

Сметанина Наталья Сергеевна, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия. E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru.

For correspondence:

Smetanina Nataliya S., MD, PhD, DSc, Deputy Director of the Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Professor of Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy of Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациент №	Пол	Возраст, годы	ФС, мкг/л	рТФР, мг/л	Хелаторная терапия
1	Ж	5	541	12,8	DFX 20 мг/кг в сутки с 4 лет, нерегулярно (только в периоды госпитализации)
2	М	3	950	11,9	DFX 20 мг/кг в сутки с 2,5 года, регулярно
3	М	6	3990,1	11,9	DFO 35 мг/кг в сутки с 3,5 года в течение 1 года, далее не проводили в течение 1,5 года
4	Ж	8	4574,2	15,2	DFO 40 мг/кг в сутки с 5 лет в течение 1 года, далее не проводили в течение 2 лет
5	М	3	1117	15,1	Ранее не получал
6	Ж	11	572,5	15,5	Ранее не получала
7	М	9	428	17,7	Ранее не получал
8	М	7	1608	10,6	DFX 20 мг/кг в сутки с 4 лет, регулярно
9	Ж	4	1202	12	Ранее не получала
10	М	11	1865	13	DFO 40 мг/кг в сутки с 7 лет 3–4 раза в неделю, DFX 20 мг/кг в сутки с 9 лет, нерегулярно (только в периоды госпитализаций)
11	Ж	9	4797,1	н.д.	DFO 40 мг/кг в сутки с 5 лет, затем DFX 20 мг/кг в сутки с 6 лет, регулярно
12	Ж	8	1723,2	8,12	DFX 20 мг/кг в сутки с 6,5 года, регулярно
13	Ж	7	1438,1	14,7	DFX 20 мг/кг в сутки с 7,5 года, регулярно
14	М	5	703,6	8,41	DFX 30 мг/кг в сутки с 2,5 года, 20 мг/кг в сутки с 4 лет, регулярно
15	М	15	1354,3	17,2	DFO 40 мг/кг в сутки подкожно 5 дней в неделю с 7 лет; DFO 40 мг/кг в сутки подкожно через день в сочетании с DFP 60 мг/кг в сутки ежедневно с 12 лет, регулярно
16	М	4	1991	7,46	Ранее не получал
17	М	6	1906	9,02	DFX 20 мг/кг в сутки с 3 лет, регулярно
18	М	8	4788	8,9	DFX 20 мг/кг в сутки с 5,5 года, в 6 лет – токсический гепатит, далее DFO 40 мг/кг в сутки нерегулярно (в период госпитализаций внутривенно 7-дневные курсы)
19	М	13	1912	6,1	DFX 20 мг/кг в сутки с 3,5 года, нерегулярно
20	Ж	9	1294	8,5	DFO 40 мг/кг в сутки с 4 лет; с 6 лет добавлен DFP (60 мг/кг в сутки)
21	Ж	9	1713,9	н.д.	Ранее не получала

Примечание. н.д. – нет данных; DFX – деферазирокс; DFO – деферроксамин; DFP – деферипрон.

формы β -талассемии и некоторые другие анемии, приводит к усилению всасывания железа за счет продукции фактора роста и дифференцировки 15 (growth and differentiation factor 15 – GDF15) и, возможно, других белков (например, TWSGI) эритробластами, ингибирующих гепсидин [2].

Формирующаяся перегрузка железом, лечение которой не проводится, приводит к повреждению жизненно важных органов. Считается, что перегрузка железом печени и миокарда развивается крайне редко в детском возрасте, несмотря на то, что уже к 10 годам больные дети получили большое количество донорской эритроцитной массы [3].

Для оценки запасов железа в организме человека в настоящее время используют несколько методов. Определение содержания ферритина сыворотки (ФС) используют повсеместно для мониторинга запасов железа и для принятия решения о начале

хелаторной терапии. Существует прямая зависимость содержания ФС и продолжительности жизни больных большой формой β -талассемии [4, 5]. Однако его концентрация в организме больного зависит от наличия воспаления, дефицита аскорбата и от функции печени, что существенно ограничивает диагностическое значение. Измерение содержания железа в печени (liver iron concentration – LIC) – прямой метод оценки запасов железа в организме человека [6], однако недостаточный размер биоптата (менее 1 мг сухого веса, менее 4 мг влажного веса или менее 2,5 см длины) или неравномерное распределение паренхимы печени, особенно при наличии фиброза/цирроза, может привести к неадекватному (заниженному) результату исследования [7]. Инвазивность метода определяет его ограниченное применение, особенно в педиатрии. Благодаря современным методам магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме T2* стало возможно неинвазивно оценить накопление железа в различных органах, прежде всего в печени [8, 9] и миокарде [3, 10, 11], а также в поджелудочной железе [12], в том числе у пациентов детского возраста. Время МР-сигнала T2* – время необходимое органу отразить примерно $2/3$ сигнала, измеряют в миллисекундах (мс), его обратная величина – R2* ($1000/T2^*$) измеряют в с⁻¹. Время МР-сигнала T2* уменьшается по мере повышения содержания железа. Опубликовано несколько результатов сравнительного анализа T2* печени (исследования проводили на томографах мощностью 1,5Т) с результатами LIC, полученными прямым определением железа в биоптате [8, 13, 14]. Недавно опубликованные исследования [11] по валидации этого метода показали четкую корреляционную взаимосвязь T2* миокарда с химическим определением железа

в миокарде в аутопсийном материале. В последнее время появились сообщения об измерении накопления железа в гипофизе методом МРТ в режиме T2* у здоровых добровольцев и больных трансфузионнозависимой большой формой β -талассемии старше 18 лет [15, 16].

В соответствии с современными стандартами терапии трансфузионнозависимой большой формы β -талассемии больные должны получать регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы для поддержания гемоглобина в диапазоне 95–125 г/л (нормотрансфузионный режим) и регулярную хелаторную терапию, цель которой – снижение токсичного пула железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве, снижение общих запасов железа в организме, что позволяет предотвратить необратимое повреждение органов и тканей [17]. Перед началом или модификацией хелаторной терапии необходимо

Таблица 2

Накопление железа в органах в зависимости от концентрации ФС; медиана (мин–макс)

Показатель	Ферритин сыворотки, мкг/л				Референтные значения
	ниже 1000 (<i>n</i> = 5)	1000–1500 (<i>n</i> = 5)	1500–2000 (<i>n</i> = 7)	выше 2500 (<i>n</i> = 4)	
LIC, мг/г с.м.	4,3 (1,3–8,3)*	8,72 (2,9–18,2)*	10,69 (2,2–14,3)*	16,45 (13–19,5)	< 1,8
T2* миокарда, мс	46,74 (26,9–61,7)	46,28 (34,5–58,6)	44,47 (21,9–81)	34,93 (29,8–43,6)	> 20
MIC, мг/г с.м.	0,462 (0,29–0,81)	0,446 (0,31–0,6)	0,53 (0,21–1,1)	0,61 (0,45–0,72)	≤ 0,9
T2* поджелудочной железы, мс	35,92 (33,3–37,4)*	27,18 (3,6–74,7)*	26,19 (2,1–56,9)*	16,53 (3,8–52,2)	> 33,3
T2* гипофиза, мс	47,04 (31,3–64,9)	33,8 (7,9–52,8)	43,34 (14,1–89)	28,83 (11,3–44,9)	> 88,9
Гистологический индекс активности по Кноделю	1 (0–2)	2 (2–4)	3 (3–4)	5 (5–6)	0
Гистологический индекс фиброза печени по Метавир	0 (0–2)	1 (1–3)	1 (1–2)	1 (1–2)	0
Гистологическая степень гемосидероза печени	1 (1–2)	2 (1–4)	3 (2–4)	4	0

Примечание. * $p < 0,05$.

оценить степень перегрузки железом как печени, так и миокарда [17, 18]. Хелаторную терапию в случае трансфузионной перегрузки железом необходимо начать при достижении содержания ФС более 1000 мкг/л (в анамнезе 10–20 трансфузий эритроцитной массы), в случае перегрузки железом у трансфузионнонезависимых больных – при ФС более 600 мкг/л. При снижении концентрации ФС на фоне хелаторной терапии деферазироксом до 500 мкг/л (дефероксамином или деферипроном – до 1000 мкг/л) необходимо прервать хелаторную терапию [17, 18].

Цель настоящей работы – оценить степень перегрузки железом печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза у детей различного возраста с трансфузионнозависимой большой формой β-талассемии и провести анализ адекватности проводимой хелаторной и трансфузионной терапии.

Материал и методы

После одобрения Локальным этическим комитетом ФНКЦ ДГОИ в исследование был включен 21 пациент (12 мальчиков, 9 девочек) в возрасте 3–15 лет (медиана возраста 8 лет) с трансфузионнозависимой большой формой β-талассемии. Регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы 19 больным были начаты с 3 мес жизни и продолжаются по настоящее время с интервалом в 3–4 нед при концентрации гемоглобина до трансфузии 75–80 г/л. Двое пациентов (№ 6 и 7) не получали заместительную терапию эритроцитной массой, содержание гемоглобина (Hb) у них сохранялось в диапазоне 45–60 г/л, что сопровождалось резким увеличением размеров и печени, и селезенки, существенным отставанием в физическом развитии и выраженной специфической деформацией плоских костей, особенно лицевого скелета. Данные о хелаторной терапии, проводимой пациентам, включенным в исследование, представлены в **табл. 1**. До момента исследования хелаторную терапию не получали 6 детей в возрасте 3–11 лет (медиана возраста 6,5 лет). Своевременное начало хелаторной терапии было отмечено только у 2 больных (пациенты № 2 и 14). В остальных случаях хелаторная терапия деферазироксом была инициирована при ФС значительно выше 1000 мкг/л в возрасте старше 3 лет в дозе 20 мг/кг в сутки, в большинстве случаев хелаторная терапия была нерегулярной или в недостаточной дозе. У 6 пациентов после проведенного исследования была инициирована хелаторная терапия деферазироксом в дозе 30 мг/кг в сутки для достижения отрицательного баланса железа в организме при сохраняющихся регулярных заместительных трансфузиях эритроцитной массы.

Всем детям проведено исследование содержания ФС и растворимых трансферриновых рецепторов (pTFR) в сыворотке

крови, МРТ в режиме T2* гипофиза, миокарда, печени и поджелудочной железы на томографе GE Signa 1.5T («Дженерал Электрик», США) мощностью 1,5Т, в ряде случаев под общей анестезией. LIC и концентрацию железа в миокарде (Myocardial Iron Concentration – MIC) рассчитывали с помощью специальной программы [19, 20]. Значения LIC 0,1–2,0 мг/г сухой массы (далее по тексту с.м.) расценивали как норму, 2–7 мг/г с.м. – легкая перегрузка железом печени, 7–15 мг/г с.м. – умеренная перегрузка железом печени и более 15 мг/г с.м. – тяжелая перегрузка железом печени [21]. Значения T2* для сердца не менее 20 мсек и MIC не более 1,16 мг/г с.м. принимали за норму, 10–20 мсек и 1,16–2,71 мг/г с.м. расценивали как умеренную перегрузку железом, менее 10 мс, более 2,71 мг/г с.м.) – тяжелая перегрузка железом [10, 11]. Содержание железа в поджелудочной железе и гипофизе оценивали по времени МР-сигнала T2*. Значения T2* для поджелудочной железы более 33,3 мс принимали за нормальные значения, 10–33,3 мс – легкую перегрузку железом, 2,5–10 мс – умеренную перегрузку железом, более 2,5 мс – тяжелую перегрузку железом [16]. Значения T2* для гипофиза более 88,9 мс принимали за нормальные, при снижении T2* менее 88,9 мс – перегрузку железом [15]. Объем гипофиза рассчитывали стандартным методом.

Для оценки степени фиброза и гемосидероза печени проводили чрескожную пункционную биопсию печени с последующим гистологическим и гистохимическим исследованием биоптата. Гистологически определенный гемосидероз печени 0–1-й степени соответствует LIC 0,1–2,0 мг/г с.м., 2-й степени – 2–7 мг/г с.м., 3-й степени – 7–15 мг/г с.м., 4-й степени – более 15 мг/г с.м. [22].

Для детального анализа накопления железа в органах мы разделили обследованных пациентов на несколько групп в зависимости от концентрации ФС: менее 1000 мкг/л, 1000–1500 мкг/л, 1500–2000 мкг/л и более 2500 мкг/л (**табл. 2**). Пациентов с содержанием ФС в диапазоне 2000–2500 мкг/л в нашей выборке не было.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010 («Корпорация Майкрософт», США). Различия между значениями, оцененные по параметрическому критерию Стьюдента, считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ корреляций между переменными проводили по методу Спирмена (r).

Результаты

Результаты комплексного обследования детей представлены в **табл. 1 и 2**.

При анализе группы пациентов, ранее не получавших хелаторную терапию, обращают на себя внимание значительные различия в накоплении железа в органах. У 2 детей (пациенты № 6 и 7) отмечено незначительное повышение концентрации ФС

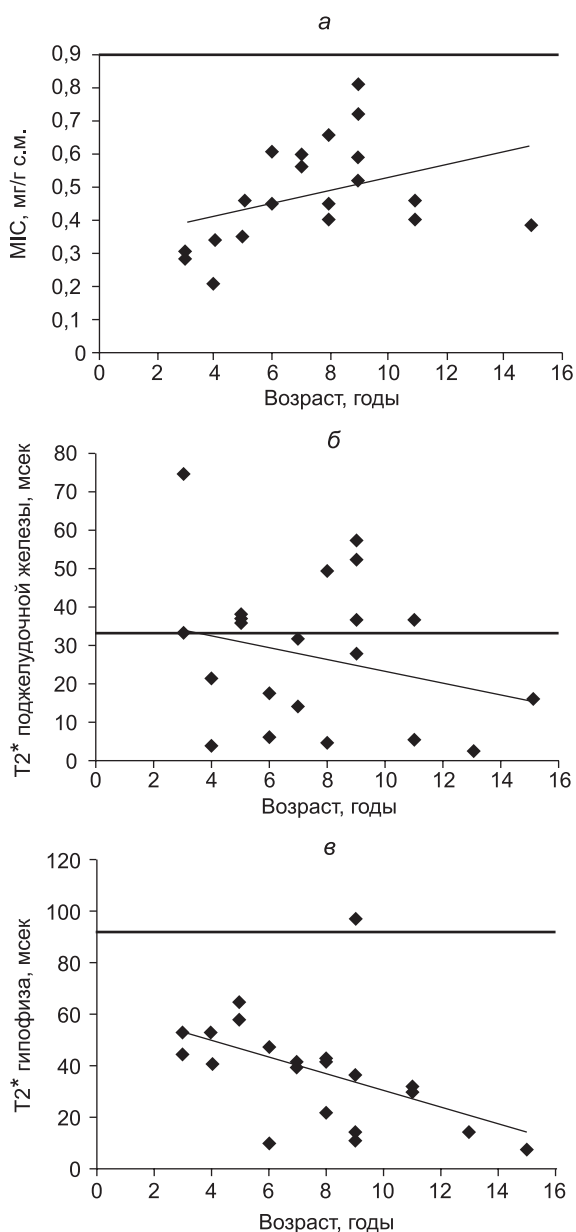


Рис. 1. Накопление железа в миокарде, поджелудочной железе и гипофизе в зависимости от возраста больного.

a – концентрация железа в миокарде (MIC) ($r = 0,382$), толстая линия на отметке 1,9 мг/г с.м. обозначает верхнюю границу нормы; *б* – накопление железа в поджелудочной железе по изменению времени МР-сигнала ($T2^*$) ($r = -0,244$), толстая линия на отметке 33,3 мсек обозначает нижнюю границу нормы; *в* – накопление железа в гипофизе по изменению времени МР-сигнала ($T2^*$) ($r = -0,529$), толстая линия обозначает нижнюю границу нормы.

(572,5 мкг/л и 428 мкг/л соответственно), при этом значительное накопление железа по данным МРТ в режиме $T2^*$ было обнаружено только в гипофизе при умеренной перегрузке железом печени (гистологически 2-я степень гемосидероза печени у обоих детей, LIC 7,77 и 7,37 мг/г с.м. соответственно) и допустимых количествах железа в миокарде и поджелудочной железе, что свидетельствует о высокой уязвимости гипофиза к токсическому воздействию избытка железа в организме в условиях отсутствия какого-либо лечения большой формы талассемии. У 3 больных (пациенты № 9, 16 и 21) была диагностирована тяжелая перегрузка железом печени

(гистологически 4-я степень гемосидероза печени, LIC 15,48–16,69 мг/г с.м.), значительное накопление железа в поджелудочной железе у 2 из них (пациенты № 9 и 16) и значительное накопление железа в гипофизе. Только у 1 больного (пациент № 5, ФС 1117 мкг/л) было отмечено незначительное накопление железа в паренхиме печени (гистологически 2-я степень гемосидероза печени, LIC 4,83 мг/г с.м.) без изменения количества железа в других обследованных органах.

Анализируя содержание железа в миокарде у всех обследованных детей (рис. 1, *a*) оказалось, что с возрастом у пациентов отмечается медленное накопление железа в миокарде ($r = 0,372$), однако не достигает критического количества, развитием угрожающих жизни аритмий и нарушением сократительной функции миокарда. Аналогичную тенденцию мы наблюдали и для накопления железа в поджелудочной железе ($r = -0,244$) и в гипофизе ($r = -0,478$) (рис. 1, *б*, *в*). В нашем исследовании мы обнаружили взаимосвязь между содержанием железа в миокарде и активностью эритропоэза у обследованных пациентов ($r = 0,230$) (рис. 2). Высокая активность собственного неэффективного эритропоэза приводит к более интенсивному накоплению железа, в том числе и в миокарде.

У 5 больных в возрасте 3–11 лет (медиана возраста 5 лет) содержание ФС было менее 1000 мкг/л (пациенты №1, 2, 6, 7, 14). Трое из них ранее не получали хелаторную терапию (пациенты №1, 6, 7, последние два ребенка также не получали и трансфузионную терапию). В этой группе детей мы диагностировали незначительное накопление железа в печени (гистологически 2-я степень гемосидероза печени, LIC 5,45–7,77 мг/г с.м.). В других исследованных органах отложения железа не обнаружено, что свидетельствовало в пользу сохранности функции внутренних органов, и было подтверждено соответствующими показателями биохимического анализа крови и функционального исследования органов.

Группа из 5 детей в возрасте 4–15 лет (медиана возраста 7 лет), имевших ФС в диапазоне 1000–1500 мкг/л (медиана 1294 мкг/л), неоднородна по накоплению железа во внутренних органах, из них у 2 (пациенты № 9 и 13) LIC была крайне высокой 18,2 и 15,4 мг/г с.м. При этом оказалось, что накопление в паренхиме поджелудочной железы, по данным $T2^*$, у пациента № 9 было большим (3,6 мс, что соответствует умеренной перегрузке железом этого органа и крайне высокому риску нарушения толерантности к глюкозе) [8]. У остальных 3 больных LIC была в диапазоне 2,9–3,9 мг/г с.м., что незначительно превышает нормальное содержание железа в печени (гистологически 2-я степень гемосидероза печени). Однако у пациента №15 оказалось катастрофически много железа в гипофизе ($T2^*$ гипофиза 7,9 мс). Принимая во внимание высокую степень гистологической активности в печени (индекс Кноделя 7), можно предположить, что перегрузка железом у пациента № 15 существовала длительно, и только в последние годы хелаторная терапия стала адекватной, именно это и привело к поражению гипофиза.

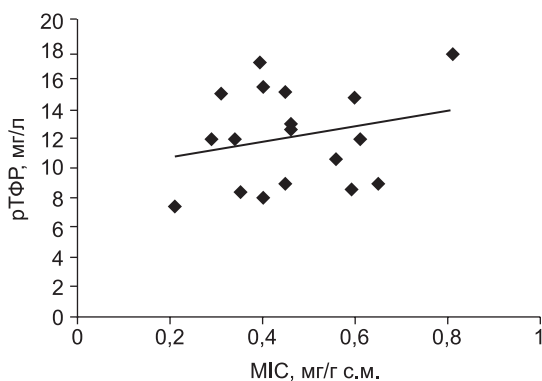


Рис. 2. Взаимосвязь содержания железа в миокарде (MIC) и активности эритропоэза у больных с трансфузионнозависимой большой формой талассемии (pTFR) ($r = 0,230$).

У 7 детей в возрасте 3–13 лет (медиана возраста 8 лет) с ФС 1500–2000 мкг/л было отмечено большее накопление железа в паренхиме печени (медиана LIC 10,69 мг/г с.м., гистологически 3-я степень гемосидероза печени у подавляющего большинства больных). У пациента №16, ранее не получавшего хелаторную терапию, была отмечена высокая перегрузка железом только в ткани печени (LIC 13,1 мг/г с.м., гистологически 4-я степень гемосидероза печени), накопления железа в других органах не выявлено. У самого старшего пациента этой группы (пациент № 19, возраст 13 лет) вместе с накоплением железа в печени (LIC 12,8 мг/г с.м., гистологически 4-я степень гемосидероза печени, индекс Кноделя 4) обнаружена перегрузка железом поджелудочной железы ($T2^*$ поджелудочной железы 2,1 мс) и выраженное накопление железа в гипофизе ($T2^*$ гипофиза 14,1 мс). Пациент № 10 при высокой LIC 13,1 мг/г с.м. накопил большое количество железа в поджелудочной железе ($T2^*$ 4,8 мс), в то время как содержание железа в ткани сердца и гипофиза оставалось в допустимых количествах ($T2^*$ миокарда и гипофиза 42,8 мс и 30 мс соответственно; MIC 0,46 мг/г с.м.).

У 4 пациентов в возрасте 6–9 лет (медиана возраста 8 лет) с ФС более 2500 мкг/л (3990,1–4797,1 мкг/л, медиана 4681 мкг/л) перегрузка железом печени была самая высокая (гистологически 4-я степень гемосидероза печени, LIC 13–19,5 мг/г с.м., медиана 16,45 мг/г с.м.). У всех детей этой группы отмечено существенное относительно снижение времени МР-сигнала гипофиза референтных значений ($T2^*$ гипофиза 11,3–44,9 мсек, медиана 29,55 мс; $p < 0,0001$), из них у 2 больных (пациенты № 18 и 3) имела также выраженная перегрузка железом поджелудочной железы ($T2^*$ поджелудочной железы 3,8–4,4 мс), что сопровождалось у этих детей нарушением толерантности к глюкозе.

Обсуждение

Анализ проводимой детям терапии показал, что в 19 случаях трансфузии эритроцитной массы проводили при снижении гемоглобина ниже 80 г/л, т.е. нормотрансфузионный режим не соблюдался, а 2 детям вообще не проводили никакую терапию (заболевание протекало «естественным» путем, инвалидизируя больных). Известно, что нормотрансфузионный режим (до трансфузии гемоглобин более 95 г/л; после

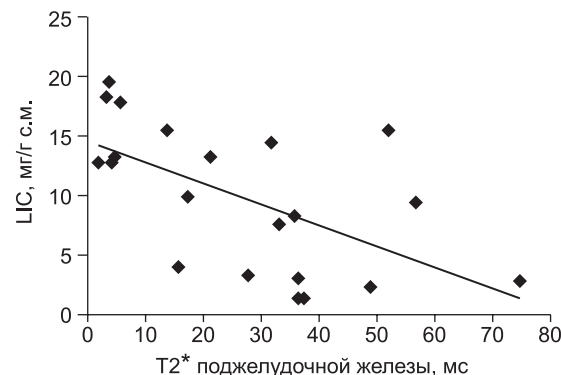


Рис. 3. Взаимосвязь содержания железа в печени (LIC) с накоплением железа в поджелудочной железе ($r = -0,585$).

трансфузии гемоглобин 115–125 г/л) обеспечивает эффективное подавление неэффективного эритропоэза [17]. При отсутствии дефицита железа содержание в сыворотке крови pTFR отражает активность эритропоэза [23]. У подавляющего большинства – у 19(90%) из 21 больных содержание pTFR было существенно повышено (верхняя граница референтных значений 2,5 мг/л) ($p < 0,0001$), что связано с сохранением высокой активности собственного неэффективного эритропоэза, что в свою очередь сопровождалось увеличением размеров селезенки, в результате несвоевременных заместительных трансфузий эритроцитной массы. У 2 детей, ни разу не получивших трансфузии эритроцитной массы (пациенты №6 и №7), зарегистрирована самая высокая активность эритропоэза (pTFR 15,5 и 17,7 мг/л соответственно) и выраженная спленомегалия

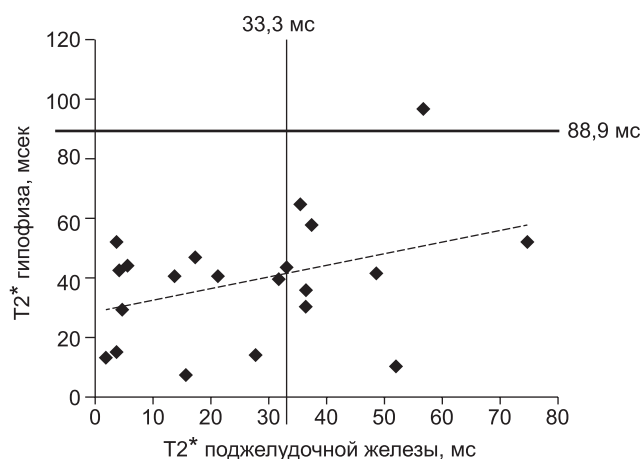


Рис. 4. Взаимосвязь накопления железа в поджелудочной железе и гипофизе ($r = 0,480$), жирные линии показывают нижние границы нормы: вертикальная – $T2^*$ поджелудочной железы 33,3 мс; горизонтальная – $T2^*$ гипофиза 88,9 мс; ромбы – значения для каждого исследованного пациента. Нижний левый квадрант содержит индивидуальные значения пациентов, имеющих перегрузку железом как гипофиза, так и поджелудочной железы ($n = 12$), противоположный ему верхний правый квадрант – нормальные значения содержания железа в поджелудочной железе и гипофизе ($n = 1$). Остальные 8 больных имели накопление железа различной степени в гипофизе при допустимом содержании железа в поджелудочной железе.

(селезенка занимала всю левую половину брюшной полости и большую часть малого таза). Адекватная хелаторная терапия позволяет сдерживать накопление железа в организме больного и, при необходимости, достичь негативный баланс железа, сохраняя органы и ткани пациента от повреждающего действия избытка железа [17, 18]. Однако 6 больным хелаторную терапию не проводили совсем (см. табл. 1), а у 13 (62%) больных терапия была неадекватной (недостаточная доза, нерегулярный прием препарата и/или несвоевременно начата), что способствовало накоплению железа в органах и тканях.

Мы выявили высокую обратную корреляцию между LIC и накоплением железа в поджелудочной железе ($r = -0,585$; **рис. 3**), обратную корреляцию между накоплением железа в поджелудочной железе и гипофизе ($r = -0,430$; **рис. 4**), что согласуется с ранее опубликованными данными [24] по исследованию накопления железа у трансфузионнозависимых больных большой формой β -талассемии старше 18 лет. При этом было обнаружено, что большая часть обследованных детей ($n = 12$) имела перегрузку железом как поджелудочной железы, так и гипофиза, что соответствовало сокращению времени МР-сигнала T2* (на **рис. 4**, нижний левый квадрант), 8 больных – перегрузку железом гипофиза при допустимом содержании железа в поджелудочной железе, и только один ребенок не имел отложений железа как в гипофизе, так и в поджелудочной железе. Подобное распределение больных свидетельствует о том, что гипофиз накапливает избыток железа существенно раньше, чем поджелудочная железа, но до наступления пубертатного периода эти изменения гипофиза не имеют клинических проявлений. Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о нелинейной зависимости между концентрацией ФС и накоплением железа в гипофизе, что не позволяет использовать концентрацию ФС как маркер накопления железа в гипофизе. Полученные нами данные демонстрируют значительное накопление железа в поджелудочной железе и/или гипофизе до наступления выраженной перегрузки железом миокарда, что требует проведения тщательного мониторинга эффективности и своевременной коррекции дозового режима хелаторной терапии для сохранения нормальной функции эндокринных органов.

Таким образом, адекватная паллиативная терапия (нормотрансфузионный режим и своевременная регулярная в достаточной дозе хелаторная терапия) позволяет предотвратить избыточное накопление железа в органах и тканях, предохраняя их от необратимого повреждения железом. Накопление избытка железа в организме сопровождается в первую очередь повреждением гипофиза с последующим вовлечением поджелудочной железы и далее миокарда.

Проведение комплексной оценки накопления железа в органах как перед первым назначением хелаторной терапии, так и в динамике, позволит своевременно провести коррекцию дозового режима, что в свою очередь дает возможность сохранить нормальную функцию не только печени и миокарда, но и эндокринных органов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

18. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014; 1: 51–61.
Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Porter J.B. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(12, Suppl): 1136–9.
- Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., Lee Y.T., Moroney J.W., Reed C.H., et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med.* 2007; 13(9): 1096–101.
- Wood J.C., Tyszk J.M., Caeson S., Nelson M.D., Coates T.D. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(5): 1934–6.
- Olivieri N.F., Nathan D.G., MacMillan J.H., Wayne A.S., Liu P.P., McGee A., Martin M., et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(9): 574–8.
- Gabutti V., Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996; 95(1): 26–36.
- Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.E., Ripalti M., Baronciani D., Giardini C., et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(5): 327–31.
- Villeneuve J.P., Bilodeau M., Lepage R., Côté J., Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J. Hepatol.* 1996; 25(2): 172–7.
- Wood J.C., Enriques C., Ghugre N., Tyzka J.M., Carson S., Nelson M.D., 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.
- St Pierre T.G., Clark P.R., Chua-anusorn W., Fleming A.J., Jeffrey G.P., Olynyk J.K., et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005; 105(2): 855–61.
- Anderson L.J., Holden S., Davis B., Presscott E., Charrier C.C., Bunce N.H., et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur. Heart J.* 2001; 22(23): 2171–9.
- Carpenter J.P., He T., Kirk P., Roughton M., Anderson L.J., de Noronha S.V., et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011; 123(14): 1519–28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641.
- Noetzli L.J., Mittelman S.D., Watanabe R.M., Coates T.D., Wood J.C. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(2): 155–60.
- Hankins J.S., McCarville M.B., Loeffler R.B., Smeltzer M.P., Onciu M., Hoffer F.A., et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009; 113(20): 4853–5.
- Kirk P., He T., Anderson L.J., Roughton M., Tanner M.A., Lam W.W., 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.
- Noetzli L.J., Panigrahy A., Hyderi A., Dongelanyan A., Coates T.D., Wood J.C. Pituitary iron and volume imaging in healthy controls. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33(2): 259–65.
- Wood J.C. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology 2011 American society of hematology Education book*, 2011: 443–50.
- Cappellini M.D., Cohen A., Porter J., Taher A., Viprakasit V., eds. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014. ISBN-13: 978-9963-717-06-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>
- Smetanina N.S. Current possibilities of chelation therapy. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology [Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii]*. 2014; 1: 51–61.
- Juliano J.L., Siqueira M.H.A., Nobrega de Oliveira K.T., Avila L.F., Gottlieb I., Lopes M.U., et al. Use of an accelerated protocol for rapid analysis of iron overload in the heart and liver: the All Iron Detected (AID) multicenter study. *J. Cardiovascular Magnetic Resonance (JCMR)*, 2015; 17 (Suppl. 1): O62. <http://www.jcmr-online.com/content/pdf/1532-429X-17-S1-O62.pdf>
- www.ironcalculator.com
- Telfer P.T., Prestcott E., Holden S., Walker M., Hoffbrand A.V., Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br. J. Haematol.* 2000; 110(4): 971–7.
- Walker R.J., Miller J.P., Dymock I.W., Shilkin K.B., Williams R. Relationship of hepatic iron concentration to histochemical grading and to total chelatable body iron in conditions associated with iron overload. *Gut*. 1971; 12(12): 1011–4.
- Tancabelic J., Sheth S., Paik M., Piomelli S. Serum transferrin receptor as a marker of erythropoiesis suppression in patients on chronic transfusion. *Am. J. Hematol.* 1999; 60(2): 121–5.
- Christoforidis A., Haritandi A., Perifanis V., Tsatra I., Athanassiou-Metaxa M., Dimitriadis A.S. MRI for the determination of pituitary iron overload in children and young adults with β -thalassaemia major. *Eur. J. Radiol.* 2007; 62(1): 138–42.

Поступила 11.12.15
Принята к печати 11.02.16