

Пулмонална хипертония и вентилаторни нарушения на белия дроб при болни от β -таласемия

Д-р Иван Чакъров, докторант,¹ доц. г-р Петрана Чакърова, г. м.,¹ гл. ас. г-р Румен Маринов,³ доц. Татяна Влайкова, г. б.,² доц. г-р Пенка Переновска, г. м.,⁴ ас. г-р Златко Димитров¹

¹Катедра „Педиатрия“, ²Катедра „Химия и биохимия“, ³Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора; ⁴НЦССЗ-София, Детска клиника, ⁴Детска клиника, УМБАЛ „Александровска“, София

Резюме

Сърдечната недостатъчност (СН) е най-честата причина за смърт при болни с β -таласемия. Тя се обуславя от левокамерна (LV) дисфункция, резултат на претоварване с желязо от перманентните хемотрансфузии.

Както пациентите с таласемия майор (ТМ), така и тези с таласемия интермедия (ТИ), имат уникален хемодинамичен модел на деснокамерното обременяване и белодробната хипертония като допълнение към левокамерната дисфункция.

Цел на настоящото проучване е да оценим обременяването на дясната камера, наличната БХ и да потърсим корелация с вида и степента на изява на вентилаторните нарушения в белия дроб.

Метод: На 26 пациенти с β -таласемия беше извършено ехокардиографско изследване с ехокардиограф Aloka SSD 4000 и с апарат Спиrolаб II бяха направени стандартизирани функционални тестова за оценка на FEV₁, FVC, PEF и FEF^{25%-75%}.

Резултати и обсъждане: Установени бяха 2 типа вентилаторна недостатъчност: рестриктивен при 6 болни (23%); смесен при 14 болни (54%) и при 6 болни (23%) не се установиха нарушения.

От ЕхоКГ изследването се получи следните резултати: деснокамерен диаметър (DKD) 19,795 ± 6,269 mm (10–32 mm); систолно белодробно налягане (РАР) 33,5 ± 9,308 mm (11–45 mm); диастолно налягане в БА 22,3 ± 7,533 mm (10–38 mm).

Получените резултати дават основание да приемем, че вентилаторните нарушения при болните с β -таласемия са тясно свързани със степента на наличната белодробна хипертония.

Ключови думи: β -таласемия, спирометрия, ехокардиография

Pulmonary hypertension and ventilation disorders of lung in patients with β -thalassemia

Ivan Chakarov,¹ Petrana Chakarova,¹ Rumen Marinov,³ Tatyana Vlaykova,² Penka Perenovska,⁴ Zlatko Dimitrov¹

¹Dept. of Pediatrics, ²Dept. of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, ³National Center of Heart Diseases – Sofia, Clinic of Pediatrics, ⁴Clinic of Pediatrics, University Hospital, Sofia.

Abstract

Cardiovascular insufficiency (CVI) is the most frequent reason for mortality of patients with β -thalassemia. It is expressed mainly by dysfunction of the left ventricular (LV) due to the iron overload as a result of permanent blood transfusion. Patients with thalassaemia major™ as well as those with thalassaemia intermedia (TI) have unique haemodynamical pattern compatible with right ventricular cardiomyopathy and pulmonary hypertension (PH) as a supplement to LV anomalies.

The aim of the current study was to estimate the function of right ventricular, the presence of PH and to assess the potential correlation with the types of disturbances in ventilation functions of lung.

Methods: Twenty-six patients with β -thalassaemia were examined with ultrasound Doppler Aloka SSD 4000 and with Spirolab II for standard functional parameters of the lung FEV₁, FVC, PEF and FEF 25%–75%.

Results and discussion: We found three types of ventilation insufficiency: restrictive type in 6 (23%) patients; mix type in 14 (54%) patients, and no disorders were obtained in 6 (23%) patients. The ultrasound examination of the patients led to the following results: right ventricular capacity 19,795 ± 6,269 mm (10–32 mm); pulmonary arterial pressure 33,5 ± 9,308 mm (11–45 mm); diastolic pressure of lung artery 22,3 ± 7,533 mm (10–38 mm).

The obtained results give a reason to consider that ventilation disorders of lung in patients with β -thalassaemia are associated with the degree of pulmonary hypertension.

Key words: β -thalassaemia, pulmonary hypertension, spirometry, ultrasound of heart

Въведение

Таласемичните синдроми представляват хетерогенна група от наследствени нарушения в хемоглобина, които са резултат от нарушено производство на субединици от вериците на α - и β -глобина от тетрамера на хемоглобина. Клиничният спектър е последица от хроничната хемолитична анемия и небалансираното натрупване на α -вериги.¹

Сърдечната недостатъчност (СН) е най-често срещаната причина за смъртността при β -таласемията. Тя се изразява главно в левокамерна (LV)

дисфункция, причинена от претоварване с желязо, натрупано в резултат на перманентните хемотрансфузии. Последни изследвания сочат, че както пациентите с β -таласемия майор (ТМ), и тези с β -таласемия интермедия (ТІ) имат уникален хемодинамичен модел, съвместим с деснокамерна кардиомиопатия и белодробна хипертония, като допълнение на LV аномалии.^{4, 15} Съществуват множество биологични и клинични рискови фактори, които са отговорни за развитието на РН, включително хронична хипоксия, дългосрочни последици след отстраняване на галака, патология на мембраната на еритроцитите,^{5, 7, 8, 10, 17} дефект на коагулацията,¹⁹ оксидативен стрес,²¹ претоварване с желязо² и хронична хемолiza.^{3, 12, 13, 22}

Пулмоналната хипертония се дефинира като средно налягане в белодробната артерия (РАР) от 25 mmHg или повече в покой и от 30 mmHg при физическо натоварване.¹⁴ Повишеното РАР излага на риск снабдяването с кислород и функцията на деснокамерната сърдечна половина и може да стане животозастрашаваща.¹¹ Първоначалното увреждане, което води до белодробна артериална хипертония (РАН),⁸ в различни стадии на заболяването може да варира; съществува обаче един общ път на съдовите изменения, който води до подобно клинично и хистопатологично състояние. Последните проучвания сочат, че ендотелната дисфункция е ключът към патогенезата на ПАН. Нарушената бионаличност на NO представлява основната характеристика на ендотелната дисфункция,²⁰ така че нетипичната NO активност играе предвидима роля в развитието на РН.⁹ Азотният оксид играе важна роля в поддържането на вазомоторния тонус, ограничава струпването на тромбоцитите и нарушението исхемия/реперфузия, модулира ендотелната пролиферация и има противовъзпалителни свойства.

Азотният оксид се синтезира от аминокиселината аргинин под каталитичното действие на група ензими, наречени NO-синтази. Азотният оксид води до съдоразширяване чрез активиране на разтворимата гуанилатциклаза, която катализира производството на вътреклетъчния посредник цикличен гуанозин монофосфат (сGMP).¹⁶ Увеличената консумация и понижена продукция както на NO, така и на аргинин, допринасят за усложнения, свързани с РН.¹⁸

Активността на еритроцитната аргиназа е увеличена при пациенти с β -таласемия. Тя е по-висока при незрели еритроцити и ретикулоцити в сравнение с по-зрелите клетки. Когато тези ранни клетки бъдат разрушени, в костния мозък ще се отдели висока концентрация на аргиназа, която ще спомогне за дисрегулацията на аргинин.

Тези наблюдения подкрепят един нов механизъм на заболяване, който свързва оксидативния стрес, хроничното увреждане на органите, как-

то и скоростта на хемолизата с ендотелната дисфункция и РН.

Цел на настоящото проучване е да оценим обременяването на гясната камера и наличната белодробна хипертония, като потърсим корелация с вида и степента на изява на вентилаторните нарушения на белия дроб при болни с β -таласемия.

Материали и методи

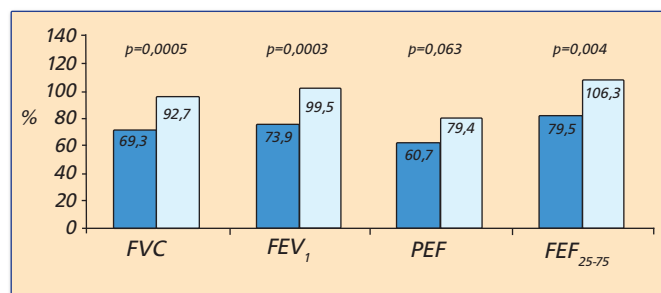
В настоящото изследване бяха включени 26 пациенти с β -таласемия майор, на които се провежда лечение в таласемичните центрове в България, функциониращи към клиниките по педиатрия на университетските болници в София, Пловдив, Стара Загора, Варна и Плевен. Изследваната група се състоеше от 15 момчета (57,69%) и 11 момичета (42,31%), а контролната група – от 9 момчета и 1 момиче. Средната възраст на пациентите беше $18,923 \pm 7,048$ години, а тази на контролната група $21,5 \pm 7,821$ години.

Изследваните болни са на оптимален хемотрансфузионен режим и функционалните изследвания на белия дроб са правени след последната хемотрансфузия.

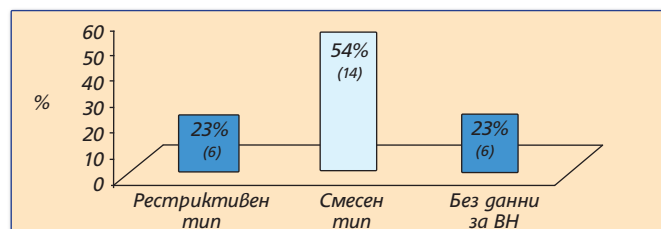
На всички болни и на контролните индивиди беше извършено ехокардиографско изследване с ехокардиограф Aloka SSD 4000, а с апарат Спиrolаб II бяха направени стандартизирани функционални тестове за оценка на FEV₁, FVC, PEF, FEF₂₅₋₇₅.

Резултати и обсъждане

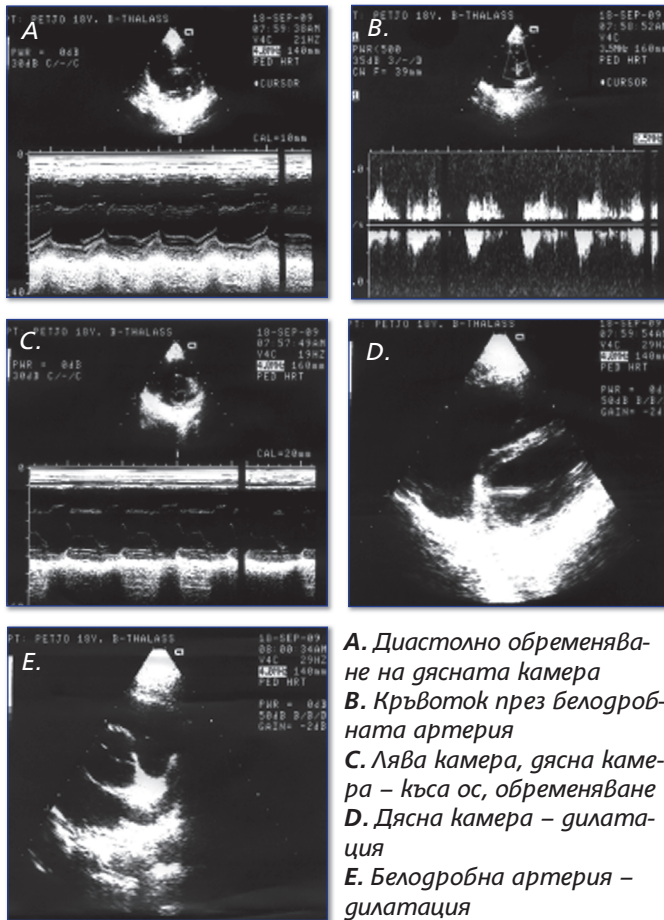
При анализа на получените резултати от функционалното изследване на белия дроб се установи, че изследваните пациенти имаха статистически значимо по-ниски стойности на всички изследвани показатели на респираторната функция в сравнение с контролната група (фиг. 1).



Фиг. 1. Резултати от функционалното изследване на белия дроб при пациенти с β -таласемия и контроли



Фиг. 2. Типове вентилаторна недостатъчност, установена при пациенти с β -таласемия



Фиг. 3. Ехографски образи, показващи диастолно обременяване на дясната камера и дилатация на белодробната артерия при болни с β -таласемия и съпътстваща пулмонална хипертония

Анализът на основните показатели от функционалното изследване на белия дроб установи 2 типа вентилаторна недостатъчност: а) при 6 болни (6/26, 23%) от рестриктивен тип; б) при 14 болни (14/26, 54%) от смесен тип. При 6 болни (6/26, 23%) се установиха нормални показатели на ФИД (фиг. 2).

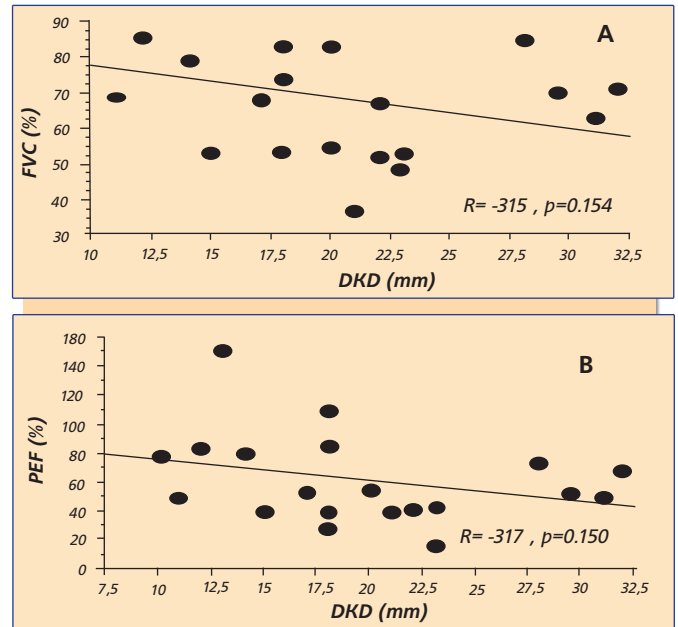
Причината за установената от нас респираторна дисфункция при пациенти с ТМ е мултифункционална. Най-вероятно тя се дължи на:

а) Желязното акумулиране от перманентните хемотрансфузии; респективно от степента и продължителността на това обременяване. Желязното свръхнатоваване води до тъканно увреждане в белия дроб, поради повишена продукция на свободни радикали.

б) Качеството на провежданото хелатиращо лечение.

в) Вторична токсичност от прилаганото хелатане с DFO при основна част от болните.

От направеното ехокардиографско изследване се получиха следните резултати: деснокамерен диаметър (ДКД) $19,795 \pm 6,269$ mm (10–32); систолно белодробно налягане (РАР) $33,5 \pm 3,08$ mm (11–45); диастолно налягане в БА $22,3 \pm 7,533$ mm (10–38).



Фиг. 4. Корелационни връзки между ДКД и FVC (А) и ДКД и PEF (В)

При сравняване на вентилаторните показатели с ехографските резултати установихме тенденция за умерена отрицателна корелационна връзка между ДКД и FVC (фиг. 4А) и тенденция за умерена отрицателна корелационна връзка между ДКД и PEF (фиг. 4В).

Получените резултати от ехокардиографски изследвания дават основание да приемем, че асимптоматичната пулмонална хипертония (PH) е водещ фактор при сърдечната недостатъчност (CH) и смъртните случаи при болните с β -таласемия майор.

Изводи

1. При направеното изследване установихме нарушения във вентилаторните показатели, които бяха 2 типа: рестриктивен и смесен тип.

2. Деснокамерното увреждане, респективно PH, се включва рано след началото на левокамерното увреждане, повлиявайки го чрез перикардно увреждане и вентрикуларно взаимодействие в обема и неврохуморалното свръхнатоваване.

3. Вентилаторните нарушения при болни с β -таласемия са тясно свързани със степента на наличната белодробна хипертония.

Литература

- Ефремов Г. Д., Г.Петков, П. Чакърва. Таласемични синдроми. Стара Загора; 2003, с. 41.
- Accsopos A., Farmakis D., Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2005; 1054:342–349.
- Aessopos A., Farmakis D., Karagiorga M. et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood*, 2001; 97(11):3411–3416.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.