ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ НА БЪБРЕЧНИТЕ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С β -ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР

Лилия Стоянова

*Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF RENAL DISORDERS IN PATIENTS WITH β -THALASSEMIA MAJOR

Liliya Stoyanova

Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Железният свръхтовар и развиващата се вторична хемосидероза при пациентите с β -таласемия майор водят до органни увреждания, сред които са бъбречните нарушения. Някои от тях са свързани с развитието на самото заболяване, а други с честотата на проведените хемотрансфузии и използването на хелаторни агенти. Статията разглежда патофизиологичните механизми на бъбречната увреда и последващите нарушения на реналната функция при болните с β -таласемия майор.

Ключови думи: β -таласемия майор (β -ТМ), хронична анемия, железен свръхтовар, хелатираща терапия

ABSTRACT

Iron overload and the developing second hemosiderosis lead to organ damage including kidney disorders in patients with β -thalassemia major. Some of these are related to the development of the disease itself, while others have to do with the frequency of the hemotransfusions performed and the use of chelating agents. The article examines the pathophysiological mechanisms of renal injury and subsequent abnormalities in kidney function.

Keywords: β -thalassemia major (β -TM), chronic anemia, iron overload, helation therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Бета-таласемия майор (β -ТМ) е наследствено генетично заболяване, което се дължи на намалена или пълна липса на синтез на β -полипептидните вериги на хемоглобина. Диспропорцията в синтезата на α - и β -веригите води до формиране на нестабилни агрегати с последваща вътресъдова и костномозъчна хемолитична анемия. В резултат на ексцесивното натрупване на желязо в тъканите и развиващата се вторична хемосидероза настъпват ор-

ганни увреждания, сред които са и бъбречните нарушения. Някои от болните с β -ТМ развиват гломерулна дисфункция с покачване на серумния креатинин, поява на лекостепенна протеинурия и микроалбуминурия. В други случаи се наблюдават тубулни увреждания. В урината на болните с β -ТМ се откриват повишени нива на β_2 -микроглобулин, неутрофилен гелатиназа-асоцииран липокалин, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза, протеин на Там-Хорсфал. Не са редки случаите на хиперкалциурия, хиперфосфатурия, хиперурикозурия, глюкозурия, ами-

ноацидурия, хематурия, асоциирана с бъбречни конкременти. Хиперурикозурията в резултат на усиления разпад на еритроцити, хиперкалциурията, която се наблюдава при лечение на съпътстващия хипопаратиреоидизъм с витамин Д и калциеви препарати могат да бъдат причина за нефролитиаза и нефрокалциноза. Конкрементите водят до обструкция на уринарния тракт, често повтарящи се уроинфекции, които рефлектират неблагоприятно върху бъбречната функция (1-3).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА БЪБРЕЧНАТА УВРЕДА ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С В-ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР

През последните 10-15 г. в световната медицинска литература все по-често се публикуват данни за нарушения в бъбречната функция на болни с β -ТМ. Някои от тях са свързани с развитието на самото заболяване, а други с честотата на проведените хемотрансфузии и използването на хелаторни агенти. Няколко фактора са отговорни за нарушенията в бъбречната функция на пациентите с β -ТМ: скъсеният живот на еритроцитите, депозитите от желязо в тъканите и терапията с желязни хелатори (4,5).

Желязен свръхтовар

Усиленият еритроцитен търновър и нуждата от чести хемотрансфузии води до отлага-

не на депозити от хемосидерин в гломерулите, проксималните тубули и интерстициума с последваща бъбречна увреда. Хемосидеринът се натрупва в бъбреците по следния път. Освободеният хемоглобин от лизирани червени кръвни клетки се свързва с хаптоглобина и хемопексина и се метаболизира в черния дроб. За разлика от него, свободният хемоглобин се филтрира през бъбреците, екскретира се или се реабсорбира в проксималните тубули и се съхранява като хемосидерин и феритин (6).

Тежката интраваскуларна хемолиза стои в основата на реналната хемосидероза. Hashemieh M. et al. (2017) съобщават, че реналната хемосидероза превалява при болните с β -ТМ. Чрез MRI на бъбреци установяват бъбречна хемосидероза при 77,7% от 202 пациенти с β -ТМ на средна възраст 30.1 ± 9.4 г. На изследваната група са проведени и лабораторни тестове с ранни маркери за гломерулна и тубулна дисфункция. Авторите откриват завишени стойности на цистатин С при 33,2% от пациентите, 51,5% са с намалена гломерулна филтрация, 50% са с повишена уринна екскреция на N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза, а 79,2% имат хиперкалциурия (7).

Натрупаното свободно вътреклетъчно желязо е токсично за тъканите. Генерира свободни радикали, които водят до липидна перок-

Фиг. 1. Патофизиологични механизми и последствия от желязния свръхтовар (9)

сидация, деструкция на вътреклетъчни органи и ДНК, апоптоза на клетката, повишен риск от възникване на неоплазми и инфекции (8) (Фиг. 1).

Хронична анемия и хипоксия

Хроничната анемия и хипоксия намаляват периферното съдово съпротивление, повишават бъбречния плазмоток и интрагломерулното налягане. Настъпва хиперфилтрация с трансудация на макромолекули и поява на нискостепенна протеинурия (10,11). Протеинурията е един от основните независими рискови фактори за прогресия на бъбречното увреждане (12). Тя засилва ендоцитозата на белтъци от тубулния епител, което обяснява нефритогенния й ефект. Повишената тубулна реабсорбция на протеини активира гени, отговорни за синтеза на фибриногенни цитокини (cytokines). Един от тези цитокини е TGF- β 1, който има пряко отношение към патогенезата на тубулоинтерстициалната фиброза (13).

Гломерулната хиперфилтрация може да допринесе за прогресията на ХБЗ. Нараства SNGFR (single nephron glomerular filtration rate – гломерулната филтрация на единичния нефрон). През 1981 г. Brenner et al. изказват хипотезата, че влошаването на бъбречната функция е пряко свързано с компенсаторните хемодинамични промени в бъбрека, в резултат на загубата на нефрони (14).

В няколко проучвания прагът за гломерулна хиперфилтрация при пациентите с β -ТМ варира от 125 ml/min до 175 ml/min. M. Gokce et al (2014) отчитат гломерулна хиперфилтрация при eGFR >165 мл/мин (122). При проследяване на 71 пациенти с β -ТМ на възраст от 4-27 г, установяват гломерулна хиперфилтрация при 67,6% (средна стойност на eGFR – 192 мл/мин) (15).

При болните с β -ТМ с напредване на възраст и продължителността на заболяването нараства eGFR. M. Malaki et al (2011) откриват, че хиперфилтрацията корелира с възрастта на пациентите с β -ТМ (16). Оказва се, че eGFR е по-точен показател за началните бъбречни увреждания при болните с β -ТМ, отколкото серумния креатинин. Серумният креатинин в повечето случаи е в границите на нормата и не индицира нарушения в гломерулната филтрация, но eGFR, изчислена спрямо нивото на кре-

атинина по формулите (Schwartz и MDRD) посочва пациентите с хиперфилтрация, при които се очаква настъпване на бъбречна увреда. По признака хиперфилтрация, болните с β -ТМ спадат към лицата с ХБЗ G1.

Установено е, че васкуларната резистентност на аферентните артериоли намалява в по-голяма степен от тази на еферентните артериоли. Това води до повишаване на интрагломерулното налягане. За нарастване на последното допълнително допринася и ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Повишеното интрагломерулно налягане води до преразтягане на стената на гломерулните капиляри и ендотелна увреда. Хроничната хипоксия предизвиква апоптоза на тубулните клетки. В по-дълъг период от време настъпва гломерулосклероза и тубулно-интерстициална фиброза, с последващо намаляване на eGFR.

Терапия с желязни хелатори

Хелаторите могат да доведат до нарушения в бъбречната функция от транзиторно леко повишаване на серумния креатинин до остро бъбречно увреждане (17,18). K. Tanji et al. съобщават (2001), че Deferasirox повишава експресията на циклооксигеназа 2 – ензим в синтезата на простагландините (19). Хелаторите влияят върху каскадата на арахидоновата киселина и продукцията на простагландините с последващ дисбаланс между вазодилататори и вазоконстриктори. Настъпва активация на тубулогломерулната обратна връзка, повишава се продукцията на аденозин и аденозин трифосфат. Това води до вазоконстрикция на аферентните прегломерулни артериоли с последваща редукция на гломерулната филтрация (4).

Bhandari S et al (2012) установяват по-леки реверзибелни, но и тежки животозастрашаващи усложнения като Фанкони-подобен синдром при пациентите, провели над 6-месечен курс с Deferasirox. Изнасят данни за покачване на серумния креатинин при 35-38%, протеинурия над 0,5 г/24 часа при 0,5%, Fanconi-подобен синдром при 3-8% от пациентите на лечение с Deferasirox, а също така и прояви на интерстициален нефрит. Предупреждават, че нефротоксичните ефекти на хелаторите могат да зачестят при таласемични пациенти със захарен диабет, артериална хипертония, известна на протеинурия и с установена вече хронична

бъбречна недостатъчност (20). Ponticelli et al (2010) препоръчват редуциране на дозата на Deferasirox на 10 мг/кг/ден при покачване на серумния креатинин в 33% над стойностите му преди лечението. N.Mallat et al (2013) препоръчват провеждане на бъбречна биопсия при пациентите, които задържат високи стойности на серумния креатинин след редуциране на дозата или след преустановяване на лечението с деферазирокс. Авторите доказват при двама от болните, провели бъбречна биопсия, наличие на остър интерстициален нефрит в резултат на лечението с деферазирокс (21).

Възможна е поява на диария, повръщане и преренална ОБН при болни, провеждащи хелаторно лечение (22). В някои проучвания са доказани инфекции с *Yersinia enterocolitica* при лечение с Deferoxamin като причина за ОБУ (23). Описана е Deferipron-индуцирана агранулоцитоза в 1% от лекуваните пациенти, водеща до сепсис и остра тубулна некроза (24).

Механизмите на бъбречните нарушения при пациентите с β -ТМ могат да бъдат обобщени на Фиг. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болните с β -ТМ се отличават с коморбидност и влошено качество на живот. Бъбречното засягане е едно от проявите на заболяването. Познаването на сложните патофизиологични механизми на бъбречната патология ще обогатят познанията ни за болестта и ще спомогнат за постигане на ранна диагностика на бъбречната увреда при пациентите с β -ТМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Efthimia V., Neokleous N., Agapidou A., Economou M., Vetsiou E., Teli A., Perifanis V., Nephrolithiasis in beta thalassemia major patients treated with deferiasirox: an advent or an adverse event? A single Greek center experience, Ann Hematol. 2013 Jan;92(2):263-5.
2. Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K, Koren A. Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. Pediatr Nephrol. 2008.
3. Safaei asl A, Maleknejad S, Heidarzadeh A, Ghandi Y. Urine β 2 Microglobulin and other Biochemical Indices in β Thalassemia Major. Acta Med Iran. 47(6)2009:443-446.
4. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Appellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassemia. Blood Rev. 2010;24:239-244.

Фиг. 2. Нефронът при β -ТМ (21)

5. Musallam K., Taher A., Mechanisms of Renal Disease in β -Thalassemia, JASN August 2012, 23 (8) 1299-1302; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111070>.
6. Siegelman ES, Mitchell DG, Semelka RC. Abdominal iron deposition: Metabolism, MR findings, and clinical importance. *Radiology*. 1996;199:13-22.
7. Hashemieh M, Radfar M, Azarkeivan A, Mohammad S, Tabatabaei T, Nikbakht S, Yaseri M, Sheibani K., Renal Hemosiderosis among Iranian Transfusion Dependent β -Thalassemia Major Patients, Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2017 Apr 1; 11(2): 133-38.
8. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. – Ann N Y Acad Sci. 2010; 1202: 1-9.
9. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia, 2014.
10. Aldudak B, Karabay Bayazit A, Noyan A, Ozel A, Anarat A, Sasmaz I, Kiliç Y, Gali E, Anarat R, Dikmen N. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:109-112.
11. Grossman H, Dische MR, Winchester PH, Canale V. Renal enlargement in thalassemia major. *Radiology*. 1971;100:645-648.
12. Близнакова Д., За детската нефрология-практично, 2015, Медицински Университет – Варна, 342-363.
13. Делийска Б., Кривошиев С., Хронични бъбречни заболявания, парадигма София 2009, 44-47.
14. Brenner, B. M., Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G. & Venkatachalam, M. A. The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh.)* 242, 7–10 (1981).
15. Gokce M, Kup H, Tugcu D, Salcioglu Z, Aydogan G et al. (2014) Insidious Renal Damage in Patients with Thalassemia Major: Is it More Serious than Appreciated?. *J Hematol Thrombo Dis* 2: 173.
16. Malaki M, Sorkhabi RS, Shoaran M, Shafighe B., Beta thalassemia major: the effect of age on glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Sep;22(5):963-8.
17. Badeli H, Baghersalimi A, Eslami S et al., Early Kidney Damage Markers after Deferasirox Treatment in Patients with Thalassemia Major: A Case-Control Study, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2019, Article ID 5461617, 8 pages, 2019.
18. Cappellini M D, Porter J B, Quebe-Fehling E, Pallaud C, Dieterle F., Exploring the Clinical Utility of Renal Safety Biomarkers During Iron Chelation Therapy. *Journal of Nephrology & Kidney Diseases*. 2018; 1(2):119.
19. Tanji, K, Imaizumi, T, Matsumiya, T, et al. Desferrioxamine, an iron chelator, upregulates cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin production in a human macrophage cell line. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1530: 227-35.
20. Bhandari S1, Galanello R. Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm *Eur J Haematol*. 2012 Sep;89(3):187-97.
21. Mallat N., Mallat S., Musallam K., Taher A., Potential mechanisms for renal damage in beta-thalassemia, *J.Nephrol* 2013; 26(5): 821-828.
22. Prasannan L, Flynn JT, Levine JE. Acute renal failure following deferoxamine overdose. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:283-285.
23. Adamkiewicz, TV, Erkovitch, M, Krishnan, C, Polsinelli, C, Kermack, D, Olivieri, NF. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia; incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1362-6.
24. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:795-805.

Адрес за кореспонденция:

д-р Лилия Иванова Стоянова
Клиника по вътрешни болести
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. „Христо Смирненски“ 1
9010 Варна
e-mail: lilstoianova67@abv.bg