РЕНАЛНА ХЕМОДИНАМИКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР

Лилия Стоянова, Светла Стайкова

Медицински университет - Варна

RENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA MAJOR

Liliya Stoyanova, Svetla Staikova

Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

При пациентите с β -Таласемия майор хроничната анемия и хипоксия водят до нарушения в реналната хемодинамика. Повишават се бъбречният плазмоток и eGFR. Хиперфилтрацията допринася за прогресията на ХБЗ.

Цел: Да се изследва гломерулната филтрация и да се потърси корелация между eGFR, нивата на феритина и възрастта на пациентите с β -ТМ.

Материали и методи: В проучването са включени 44 болни с β -ТМ от 7г. до 57г. на средна възраст 24.3 ± 12.71 г., от които 18 деца и 26 възрастни. Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Schwartz за деца от 1-17г. и MDRD за възрастни.

Резултати: Доказа се, че пациентите, участници в проучването, са с хиперфилтрация (средна стойност на eGFR- $151.25 \text{ ml/min} \pm 41.18880 \text{ SD}$) и ХБЗ G1. Установи се положителна корелативна връзка между eGFR и нивата на феритина и между eGFR и възрастта на пациентите с β -ТМ.

Ключови думи: β -Таласемия майор (β -ТМ), реналната хемодинамика, хиперфилтрация

ABSTRACT

Chronic anemia and hypoxia in patients with β -thalassemia major lead to disorders of renal hemodynamics. Renal blood flow and eGFR are increased. Hyperfiltration contributes to the progression of CKD.

Aim: To measure the glomerular filtration and to find a correlation between eGFR, ferritin levels and the age of patients with β -TM.

Materials and methods: The study includes 44 patients with β -TM aged from 7 to 57 years, with an average of 24.3 ± 12.71 years of whom 18 children and 26 adults. Glomerular filtration is estimated by Schwartz formula for children from 1 to 17 years and MDRD for adults.

Results: It was proved that the patients in the study to have a hyperfiltration (mean GFR- $151.25 \text{ ml/min} \pm 41.18880 \text{ SD}$) and CKD G1. A positive correlation was found between eGFR and ferritin levels and between eGFR and the age of patients with β -TM.

Keywords: β -thalassemia major, renal hemodynamics, hyperfiltration

ВЪВЕДЕНИЕ

Болните с β -Таласемия майор (β -ТМ) са обект на многобройни изследвания, поради факта, че при тях още от ранна детска възраст настъпват усложнения, свързани с ексцесивното натрупване на свободно желязо в тъканите. Развиващата се вторична хемосидероза води до разнообразни органични увреждания,

сред които са и бъбречните. През последните 15-20 г. в световната медицинска литература са публикувани данни за нарушения в реналната функция и хемодинамика при пациентите с β -ТМ(1,2).

Хроничната анемия и хипоксия намаляват периферното съдово съпротивление, повишават бъбречния плазмоток и водят до хи-

перфилтрация(3). В резултат на това се увеличават вътрегломерулното налягане и пермеабилитетът на гломерулната капилярна стена, настъпва трансудация на макромолекули. Нараства SNGFR (single nephron glomerular filtration rate-гломерулната филтрация на единичния нефрон) Гломерулната хиперфилтрацията допринася за прогресията на ХБЗ. През 1981 г Brenner et al. изказват хипотезата, че влошаването на бъбречната функция е пряко свързана с компенсаторните хемодинамични промени в бъбрека, в резултат на загубата на нефрони (4,5).

При експериментални животински модели загубата на бъбречна маса води до хипертрофия на останалите нефрони, което се асоциира с намаляване на артериалната резистентност и повишаване на бъбречния плазмоток. Установено е, че васкуларната резистентност на аферентните артериоли намалява в по-голяма степен от тази на еферентните артериоли. Това води до нарастване на вътрегломерулното налягане.

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 гломерулната хиперфилтрация при $eGFR > 165$ мл/мин (6). M. Malaki et al (2011) установяват, че хиперфилтрацията корелира с възрастта на пациентите с β -ТМ (7).

ЦЕЛ

Да се изследва гломерулната филтрация и да се потърси корелация между $eGFR$, нивата на феритина и възрастта на пациентите с β -ТМ.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Пациентите, участници в проучването са 44 на брой от 7г. до 57г. на средна възраст 24.3 ± 12.71 г., от които 18 деца и 26 възрастни. Диагнозата β -ТМ е доказана чрез електрофореза на хемоглобина.

Включващи критерии: болни с β -ТМ.

Изключващи критерии: болни с β -ТМ и захарен диабет, хронични гломерулонефрити, неконтролирана артериална хипертония, активни инфекции на пикочните пътища, сепсис, онкологично заболяване, бременност, прием на нефротоксични лекарства, провеждане на

йодконтрастни изследвания през последния месец.

Гломерулната филтрация е изчислена по формулата на Schwartz за деца от 1-17г. и MDRD за възрастни.

РЕЗУЛТАТИ

Участниците в проучването са с $eGFR$ $151.25 \text{ ml/min} \pm 41.18880 \text{ SD}$. На фиг. 1 е показана гломерулната филтрация на болните с β -ТМ, като 77.2% са с $eGFR > 120$ мл./мин.

Фиг. 1. $eGFR$ на пациентите с β -ТМ, изразена в %

Фиг. 2. Положителна корелация между $eGFR$ и възрастта на пациентите с β -ТМ

На табл. 1 са представени данните от сравнителния анализ между $eGFR$, възраст, креатинин и феритин на изследваните пациенти. Резултатите показват сигнификантна положителна корелативна връзка между $eGFR$ и възрастта ($P=0.011$), и между $eGFR$ и нивата на феритина ($P=0.0001$) (фиг. 2, фиг. 3), както и отрицателна корелация между $eGFR$ и креатинина.

При пациентите с β -ТМ с увеличаване на възрастта нараства $eGFR$.

Табл. 1 Корелация на Pearson

Корелации				
		еGFR	възраст	креатинин
еGFR	Pearson Correlation	1	0.380	-0.689
	P		0.011	0.0001
	N	44	44	44
Възраст	Pearson Correlation	0.380	1	0.034
	P	0.011		0.829
	N	44	74	44
Креатинин	Pearson Correlation	-0.689	0.034	1
	P	0.0001	0.829	
	N	44	44	44
Феритин	Pearson Correlation	0,511	0.281	-0.259
	P	0.0001	0.064	0.089
	N	44	44	44

ОБСЪЖДАНЕ

За първи път в България се провежда изследване върху реналната хемодинамика при пациентите с β -ТМ. Нашите резултати потвърждават данните от други проучвания, че болните β -ТМ са с хиперфилтрация (средна стойност на еGFR-151.25 ml/min $\pm$ 41.18880 SD) и че тя нараства с възрастта, т. е. с продължителността на заболяването. В литературата няма точно определена стойност на еGFR, над която се появява хиперфилтрацията. В много студии авторите посочват, че хиперфилтрацията настъпва при двукратно нарастване на средната стойност на еGFR, т.е. ≥ 125 - ≥ 140 мл./мин. Според KDIGO 2012 г. само по този признак болните с β -ТМ са с ХБЗ G1. Оказва се, че еGFR, 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 еGFR, изчислена спрямо нивото на креатинина по формулите Schwartz и MDRD, посочва пациентите с хиперфилтрация, при които се очаква настъпване на бъбречна увреда. Хиперфилтрацията изчерпва АТФ на клетката, която е с ограничен енергиен резерв в условията на хипоксемия. В такъв аспект хиперфилтрацията при пациентите с хронична анемия трябва да се разглежда като мощен увреждащ фактор за клетката, респ. нефрона.

В нашето проучване се установява положителна корелативна връзка между еGFR и стой-

Фиг. 3. Положителна корелация между еGFR и нивата на феритина при пациентите с β -ТМ

При пациентите с β -ТМ с увеличаване стойностите на феритина, нараства и еGFR. Анализът показва, че около 1/3 от изследваната група пациенти са със значително завишени нива на феритина над 3000 ng/ml, което се асоциира с железен свръхтовар и органни увреждания (фиг. 4).

Фиг. 4. Разпределение на пациентите спрямо нивата на феритина

ностите на феритина при изследваните пациенти с β -ТМ. Феритинът корелира със нивото на свободното желязо в организма. Световната здравна организация приема, че стойностите на феритина от над 200ng/ml за мъже и над 150ng/ml за жени се асоциират с повишен риск от желязен свръхтовар. Претоварването на организма с желязо води до превръщане на по-малко реактивните свободни радикали в по-реактивните хидроксилни групи. Тези активни радикали въздействат върху липидите, протеините и ДНК на клетката с последваща тъканна увреда. Железният свръхтовар повишава оксидативния стрес и индуцира възпаление, като води до прогресивно бъбречно увреждане. Феритинът е острофазов маркер за възпаление и е показател за ХБЗ. Международната федерация по таласемии приема, че при стойности на феритина под 2500mg/l рискът от сърдечно заболяване и смърт е по-нисък, а поддържането на феритина под 1000mg/l може да бъде свързано с клинични ползи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Познаването на сложните интратренални хемодинамични нарушения при пациентите с β -ТМ ще даде по-големи възможности на клиницистите да диагностицират и прогнозират настъпването на ранна бъбречна увреда, както и да въздействат с нови терапевтични схеми в началните етапи на болестния процес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhandari S, Galanello R. Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm, *Eur J Haematol*. 2012 Sep;89(3):187-97;
2. Sen V, Ece A, Uluca Ü, Söker M, Güneş A, Kaplan İ, Tan İ, Yel S, Mete N, Sahin C, Urinary early kidney injury molecules in children with beta-thalassemia major. *Ren Fail*. 2015 May;37(4):607-13.;
3. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications *Nat Rev Nephrol.*, 2012 Feb 21;8(5):293-300;
4. Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A. & Brenner, B. M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol*. 241, F85–F93 (1981);
5. Brenner, B. M., Lawler, E. V. & Mackenzie, H. S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 49, 1774–1777 (1996);
6. 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.;
7. 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.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Лилия Стоянова
Клиника по Вътрешни болести,
Медицински университет - Варна
e-mail: lilstoianova67@abv.bg