

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-1-9>

Особенности метаболизма железа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты одноцентрового амбиспективного клинического исследования

В.Д. Латышев¹, К.А. Енневайн², А.А. Соловьева¹, А.Е. Киценко¹, Н.В. Цветаева¹, Е.А. Лукина¹

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² Венский медицинский университет, ул. Шпитальгассе, д. 23, Вена, Австрия, 1090

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое клональное заболевание системы крови, одним из проявлений которого является гемолитическая анемия. В связи с преимущественно внутрисосудистым гемолизом метаболизм железа у пациентов с ПНГ имеет ряд особенностей. Патогенетическая терапия ингибиторами С5-компонента комплемента модифицирует течение гемолиза и, как следствие, вносит изменения в обмен железа.

ЦЕЛЬ. Охарактеризовать сывороточные параметры обмена железа у пациентов с ПНГ и результаты МРТ печени и почек в режиме T2*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выполнено 97 исследований сывороточных показателей обмена железа и 99 МРТ-исследований в режиме T2* печени, почек у 82 пациентов с ПНГ, находившихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2018 по 2024 г. Больные были в возрасте 21–76 лет (медиана 39 лет), женщин — 38, мужчин — 44.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В анализ включено 78 пациентов с ПНГ. В группе пациентов без лечения ингибиторами С5-компонента комплемента перегрузка ткани печени железом выявлена у 10/38 (26,3 %). В группе, получавшей ингибиторы С5-компонента комплемента, перегрузка ткани печени железом встречалась статистически значимо чаще — у 28/40 (70 %) пациентов. Перегрузка ткани печени железом была более выражена у пациентов

CLINICAL TRIALS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-1-9>

Iron Metabolism in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results of a Single-Center Ambispective Clinical Trial

V.D. Latyshev¹, K.A. Jennewein², A.A. Soloveva¹, A.E. Kitsenko¹, N.V. Tsvetaeva¹, E.A. Lukina¹

¹ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² Medical University of Vienna, Spitalgasse 23, 1090 Vienna, Austria

ABSTRACT

BACKGROUND. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare clonal hematologic disease manifesting among others in hemolytic anemia. Due to predominantly intravascular hemolysis, iron metabolism in PNH patients is characterized by a number of features. Pathogenetic treatment with complement C5-inhibitors modifies the course of hemolysis and results in iron metabolic changes.

AIM. To characterize the serum parameters of iron metabolism in PNH patients and to evaluate T2* MRIs of the liver and kidneys.

MATERIALS & METHODS. Serum parameters of iron metabolism measured in 97 analyses and 99 T2* MRIs of the liver and kidneys were assessed in 82 PNH patients treated at the National Research Center for Hematology from 2018 to 2024. Patients were 21–76 years of age (median 39 years); there were 38 women and 44 men.

RESULTS. The analysis focused on the data from 78 PNH patients. Among non-recipients of C5-inhibitors, iron overload in liver tissue was identified in 10/38 (26.3 %) patients. In C5-inhibitor recipients, iron overload in liver tissue was found significantly more often, i.e. in 28/40 (70 %) patients. Iron overload in liver tissue was more pronounced in patients with suboptimal hematologic response to PNH therapy. A renal T2* MRI was performed in 71 patients. In all non-recipients of C5-inhibitors ($n = 34$), iron overload in renal tissue was detected. In C5-inhibitor recipients, iron overload in renal tissue occurred significantly less often, i.e. in 21/37 (57 %) patients.

с субоптимальным гематологическим ответом на терапию ПНГ. МРТ-исследование почек в режиме T2* выполнено у 71 пациента. У всех больных ($n = 34$) без лечения ингибиторами C5-компонента комплемента выявлена перегрузка ткани почек железом. В группе получавших ингибиторы C5-компонента комплемента перегрузка ткани почек железом встречалась статистически значимо реже — у 21/37 (57 %) пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Перегрузка коркового вещества почек железом выявлена у всех пациентов с ПНГ из группы без лечения ингибиторами C5-компонента комплемента. Перегрузка ткани печени железом ассоциировалась с гемотрансфузиями и субоптимальным гематологическим ответом на патогенетическую терапию ПНГ. Методы лабораторной оценки состояния метаболизма железа у пациентов с ПНГ имеют более низкую чувствительность в сравнении с МРТ в режиме T2* при определении перегрузки ткани печени и почек железом. При ПНГ достижение оптимального ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента связано с уменьшением выраженности перегрузки железом ткани почек и отсутствием гемосидероза печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, внутрисосудистый гемолиз, обмен железа, экулизумаб, равулизумаб, МРТ в режиме T2* печени и почек.

Получено: 19 августа 2024 г.

Принято в печать: 2 декабря 2024 г.

Для переписки: Виталий Дмитриевич Латышев, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: LatyshevVD@gmail.com

Для цитирования: Латышев В.Д., Енневайн К.А., Соловьева А.А. и др. Особенности метаболизма железа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты одноцентрового амбиспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2025;18(1):1–9. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-1-9.

CONCLUSION. Iron overload in renal cortex was identified in all PNH patients who were not treated with C5-inhibitors. Iron overload in liver tissue was associated with blood transfusions and suboptimal hematologic response to pathogenetic PNH therapy. In evaluating iron overload in liver and renal tissues, laboratory methods for assessing iron metabolism in PNH patients have lower sensitivity compared to T2* MRI. In PNH patients, the achievement of optimal response to C5-inhibitor treatment is associated with a decrease in severity of iron overload in renal tissue and no hepatic hemosiderosis.

KEYWORDS: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, intravascular hemolysis, iron metabolism, eculizumab, ravulizumab, T2* MRI of liver and kidneys.

Received: August 19, 2024

Accepted: December 2, 2024

For correspondence: Vitalii Dmitrievich Latyshev, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: LatyshevVD@gmail.com

For citation: Latyshev V.D., Jennewein K.A., Soloveva A.A., et al. Iron Metabolism in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results of a Single-Center Ambispective Clinical Trial. Clinical oncohematology. 2025;18(1):1–9. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-1-9.

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое клональное заболевание системы крови, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью и высокой частотой тромботических осложнений [1]. Следствием внутрисосудистого разрушения эритроцитов является постоянная или периодическая гемоглобинурия, ведущая к хронической потере железа и возможному развитию железодефицитного состояния. Это, в свою очередь, может приводить к длительному, но малоэффективному лечению препаратами железа у больных ПНГ [2].

Вместе с тем в ранее опубликованных работах показано, что у больных с ПНГ общепринятая оценка состояния метаболизма железа на основании сыровоточных показателей может быть недостаточно информативной и часто демонстрирует разнонаправленные параметры, трудные для клинической интерпретации [3]. Применение МРТ печени и почек в режиме T2*,

в свою очередь, позволяет количественно оценить содержание железа в ткани этих органов.

Внедрение в терапию ПНГ лекарственных препаратов, подавляющих комплемент-опосредованный гемолиз, кардинально изменило течение и прогноз данного заболевания [4–6]. Логично предположить, что метаболизм железа у больных, получавших ингибиторы C5-компонента комплемента, которые предотвращают внутрисосудистое разрушение эритроцитов, существенно отличается от такового у больных без лечения. Ранее в ряде работ было показано, что у пациентов с интенсивным внутрисосудистым гемолизом отмечается перегрузка коркового вещества почек железом, в то время как у больных, получающих патогенетическую терапию, развивается гемосидероз печени [3, 7, 8]. Учитывая пожизненный характер патогенетической терапии ПНГ, оценка состояния метаболизма железа в процессе лечения ингибиторами комплемента представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель настоящей работы — охарактеризовать состояние метаболизма железа у больных ПНГ, по-

лучавших и не получавших терапии ингибиторами C5-компонента комплемента, по результатам анализа лабораторных параметров и данных МРТ в режиме T2* печени и почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время ретроспективно-проспективное исследование включали пациентов с установленным диагнозом ПНГ, которым было выполнено исследование сывороточных показателей метаболизма железа и МРТ в режиме T2* печени и почек в период с 2018 по 2024 г. Диагноз ПНГ устанавливали в соответствии с критериями, отраженными в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ [9]. Впоследствии пациенты были разделены на две группы: получавшие и не получавшие ингибиторы C5-компонента комплемента. У пациентов, получавших терапию, оценку обмена железа проводили не ранее чем через 6 мес. от начала лечения.

Во избежание искажения результатов на фоне исходно низкой гемолитической активности у пациентов с небольшим размером ПНГ-клона в финальный анализ были включены только пациенты с ПНГ-клоном более 50 % среди гранулоцитов.

В группе пациентов, получавших ингибиторы C5-компонента комплемента, дополнительно выделены подгруппы в зависимости от гематологического ответа на патогенетическую терапию (полного, хорошего, частичного, малого) в соответствии с ранее опубликованными критериями [10, 11]. Оптимальный ответ включал полный и хороший, а субоптимальный — частичный и малый. При трансфузионной нагрузке в объеме двух и более доз эритроцитсодержащих компонентов крови в течение 6 мес. пациенты были отнесены в подгруппу с выраженной гемотрансфузионной зависимостью.

Для характеристики метаболизма железа исследовали сывороточные показатели ферритина, железа, трансферрина, латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС). Показатели общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) были рассчитаны по общепринятым формулам: Сывороточное железо + ЛЖСС (для расчета ОЖСС); Железо / Трансферрин \times 3,98 (для расчета НТЖ). Чтобы минимизировать риск искажения сывороточных показателей обмена железа, из анализа были исключены пациенты с лабораторными признаками острофазного ответа (С-реактивный белок > 5 мг/л) и белковосинтетической недостаточности печени (общий белок < 60 г/л и/или альбумин < 30 г/л).

МРТ печени и почек проводили на томографе Ingenia (Philips, Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл [12]. МРТ в режиме T2* представляет собой метод исследования, позволяющий количественно оценить содержание железа в органах и тканях на основании регистрации времени релаксации магнитного поля. Уменьшение времени релаксации T2* соответствует более высокому содержанию атомов железа в изучаемом органе (обратная корреляция). Показатель R2* (герцы, Гц) является реципрокным по

отношению к показателю T2* (миллисекунды, мс). Показатель R2* рассчитывается по формуле $1000 / T2^*$ и имеет прямую корреляцию с содержанием железа в тканях.

В протоколе исследования использовали следующие режимы сканирования: T2 SSH, OP/IN T1, T2 FS, DWI с задержкой дыхания на 16 с в коронарной и аксиальной проекциях. Выбор зон интереса (region of interest, ROI) в печени и почках для последующего измерения показателей T2* выполняли с учетом следующих критериев: отсутствие мелких и крупных сосудов; отсутствие фиброза; отсутствие видимых структурных изменений и/или дополнительных образований в ROI. Для отобранных ROI проводили сбор значений T2* (мс) и расчет значений R2* (Гц) с использованием программного обеспечения на базе IntelliSpace Portal 6.0. Измерения осуществляли на трех разных уровнях сканирования. В качестве истинного показателя принимали среднее значение по результатам трех измерений. Для паренхимы печени перевод показателя T2* в LIC (концентрация «сухого» железа в ткани печени, мг/г) выполняли с помощью таблицы, разработанной в исследовательском институте Jose Michel Kalaf (Бразилия) [13].

Нормальные референсные значения показателя R2* в корковом веществе почек определялись в группе из 16 здоровых добровольцев в возрасте 28–65 лет (медиана 34 года). Соотношение мужчин/женщин составляло 1:1,3. Среднее значение показателя R2* для ткани почек у здоровых добровольцев равнялось $11,81 \pm 1,55$ Гц. Референсный интервал был рассчитан по формуле: Среднее \pm $1,96 \times$ SD (стандартное отклонение); он составил 8,77–14,85 Гц. Таким образом, значения R2* для ткани почек, превышавшие 14,85 Гц, расценивали как перегрузку органа железом.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения SPSS v29.0. Для сравнения значимости показателей в двух группах применяли критерий Манна—Уитни и *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. При сравнении трех и более групп использовали критерий Краскела—Уоллиса с поправкой Бонферрони. В качестве критерия статистической значимости выступал порог $p < 0,05$. Построение графиков было выполнено с помощью программного обеспечения GraphPad Prism v10.0 и SPSS v29.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

Всего выполнено 99 МРТ-исследований печени и почек, а также 97 исследований параметров обмена железа у 82 пациентов с ПНГ. Группу патогенетической терапии составили 43 больных. Трое пациентов с ПНГ-клоном менее 50 % (среди гранулоцитов и моноцитов) были исключены из дальнейшего анализа. Группу пациентов без лечения ингибиторами C5-компонента комплемента составили 39 человек. Один больной был также исключен из финального анализа (ПНГ-клон < 50 %). Для отдельных пациентов были доступны

МРТ-исследования в динамике ($n = 21$). Из них у 9 были выполнены парные исследования — до и после начала терапии. Медиана возраста пациентов ко времени проведения МРТ-исследования составила 39 лет (диапазон 21–76 лет). В группе патогенетической терапии ($n = 40$) большинство пациентов (87,5 %; 35/40) получали экулизумаб, 5 — равулизумаб. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сывороточные показатели обмена железа

Все исследованные лабораторные параметры обмена железа (ферритин, трансферрин, ОЖСС, НТЖ и сывороточное железо) статистически значимо различались в группах пациентов, получавших и не получавших лечения (табл. 2).

В группе получавших ингибиторы C5-компонента комплемента концентрации ферритина, сывороточного железа и показатель НТЖ были значимо выше, чем в группе без патогенетической терапии. В то же время значения трансферрина и ОЖСС были меньше. Выявленные изменения лабораторных показателей обмена железа свидетельствуют о тенденции к более

высокому содержанию тканевого железа у пациентов, получавших ингибиторы C5-компонента комплемента.

У 18 (47 %) из 38 пациентов, не получавших патогенетической терапии, выявлено железодефицитное состояние (ферритин сыворотки < 30 нг/мл). При этом у значительной части пациентов с низким значением ферритина другие показатели обмена железа оставались в пределах референсных значений: ОЖСС и трансферрин — у 14/16 (62,5 %), железо сыворотки и НТЖ — у 6/18 (30 %). Обращали на себя внимание высокие показатели сывороточного железа у некоторых пациентов, что может существенно исказить расчетные показатели НТЖ и ОЖСС.

Лабораторные признаки перегрузки железом (ферритин > 1000 мкг/л при отсутствии маркеров воспаления) выявлены у 4 (10 %) из 38 больных. Все 4 пациента имели выраженную гемотрансфузионную зависимость (> 10 доз эритроцитной массы в течение года).

В группе пациентов, получавших терапию ингибиторами C5-компонента комплемента как минимум 6 мес. ($n = 40$), железодефицитное состояние зарегистрировано лишь у одного (2,5 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПНГ ($n = 78$)

Показатель	Группа без терапии ингибитором C5-компонента комплемента ($n = 38$)	Группа терапии ингибитором C5-компонента комплемента ($n = 40$)	p
<i>Демографические показатели</i>			
Мужской пол, n	24 (63 %)	18 (45 %)	0,110
Возраст*, лет	37,5 (21–76)	40 (22–62)	0,730
<i>Характеристика пациентов с ПНГ</i>			
Размер ПНГ-клона среди гранулоцитов*, %	91,7 (37,7–99,7)	97,3 (44,6–99,9)	0,007
Размер ПНГ-клона среди эритроцитов типа II + III*, %	34,4 (4,9–84,5)	65,2 (2,2–99,7)	0,002
Выраженная трансфузионная зависимость (> 2 доз эритроцитной массы в течение 6 мес.), n	20 (53 %)	14 (35 %)	0,120
Срок от постановки диагноза ПНГ*, мес.	3,0 (1–197)	66,5 (13–288)	< 0,001
Длительность терапии ингибитором C5-компонента комплемента*, мес.	—	33,5 (6–132)	—
Экулизумаб, n	—	35 (87,5 %)	—
Равулизумаб, n	—	5 (12,5 %)	—
<i>Лабораторные показатели*</i>			
Гемоглобин, г/л	83 (49–114)	88 (52–139)	0,075
Ретикулоциты, $\times 10^9$ /л	159 (37–346)	226,5 (17–477)	0,026
ЛДГ, ЕД/л	1620,5 (249–7781)	246 (160–1579)	< 0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	27,5 (10,9–126,0)	40,4 (15,3–111,9)	0,014
Билирубин непрямой, мкмоль/л	23,65 (8–114)	34,6 (12,0–98,6)	0,021

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

* Данные представлены в виде медианы (диапазона).

Таблица 2. Характеристика лабораторных параметров обмена железа в группах пациентов с патогенетической терапией ПНГ и без таковой

Показатель	Группа без терапии ингибитором C5-компонента комплемента ($n = 38$)		Группа терапии ингибитором C5-компонента комплемента ($n = 40$)		p
	Число пациентов	Медиана (диапазон)	Число пациентов	Медиана (диапазон)	
Ферритин, мкг/л	38	35,5 (4–1500)	40	404,3 (16,3–2954,0)	< 0,001
Трансферрин, г/л	35	2,4 (1,52–3,75)	39	2,1 (1,4–3,03)	< 0,001
ОЖСС, мкмоль/л	35	56,75 (35,0–98,7)	37	52,65 (35,7–74,0)	0,020
НТЖ, %	35	33,6 (5,4–93,4)	37	60,16 (12,3–93,6)	0,003
Железо сыворотки, мкмоль/л	38	14,65 (3,56–79,54)	40	28,11 (6,85–54,06)	0,004

НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Таблица 3. Содержание железа в ткани печени и почек по результатам МРТ в режиме T2*

Показатель	Группа без терапии ингибитором C5-компонента комплемента (n = 38)		Группа терапии ингибитором C5-компонента комплемента (n = 40)		p
	Число пациентов	Медиана (диапазон)	Число пациентов	Медиана (диапазон)	
LIC, мг/г	38	1,09 (0,72–10,45)	40	6,01 (0,79–29,5)	< 0,0001
R2* почек, Гц	34	250 (33,3–625,0)	37	15,27 (9,9–250,0)	< 0,0001

LIC — концентрация «сухого» железа в ткани печени.

Перегрузка железом на фоне терапии ингибиторами C5-компонента комплемента зарегистрирована у 12/40 (30 %) пациентов. При этом выраженная гемотрансфузионная зависимость имела место у 11/12 (91,5 %) больных, еще 1 пациент не зависел от гемотрансфузий, однако имел компаунд-гетерозиготную мутацию C282Y/H63D в гене гемохроматоза *HFE*.

У остальных пациентов (n = 43) в обеих группах лабораторные показатели обмена железа находились в пределах нормальных значений либо имели разнонаправленные изменения, не поддающиеся однозначной интерпретации.

Содержание железа в печени по результатам МРТ в режиме T2*

Всего выполнено 96 МРТ-исследований печени у 78 пациентов (табл. 3). Показатель LIC > 2 мг/г расценивался как перегрузка органа железом. В группе без лечения ингибиторами C5-компонента комплемента перегрузка ткани печени железом выявлена у 10/38 (26,3 %) больных (рис. 1). У всех 10 пациентов имела место выраженная гемотрансфузионная зависимость.

У пациентов, получавших ингибитор C5-компонента комплемента, перегрузка ткани печени железом встречалась статистически значимо чаще — у 28/40 (70 %). Гемотрансфузии в анамнезе имели лишь 15 (53,5 %) из 28 пациентов. Из 38 больных с МРТ-признаками гемосидероза печени лишь у 16 (42 %) отмечалось увеличение концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л. У остальных 22/38 пациентов (58 %) концентрация ферритина оставалась ниже порогового значения. При этом у 3 больных по данным МРТ была впервые выявлена тяжелая перегрузка ткани печени железом (LIC > 15 мг/г), несмотря на концентрацию ферритина в сыворотке менее 1000 мкг/л.

При анализе значений LIC в различных подгруппах (рис. 2) в зависимости от наличия или отсутствия гемотрансфузий и с учетом гематологического ответа на лечение ПНГ оказалось, что наибольшие показатели LIC регистрировались у больных, получавших ингибитор C5-компонента комплемента и заместительные гемотрансфузии. При этом у пациентов без трансфузионной зависимости показатель LIC был статистически значимо выше в группе получавших ингибитор C5-компонента комплемента, что свидетельствует о самостоятельной роли фактора патогенетической терапии в отношении развития перегрузки железом ткани печени. При анализе LIC в подгруппах с различным ответом на лечение ПНГ выявлено, что перегрузка печени железом была более выражена у пациентов с субоптимальным гематологическим ответом (частичным и малым). При этом статистически значимых различий в показателях LIC у пациентов без терапии ингибитором C5-компонента комплемента и

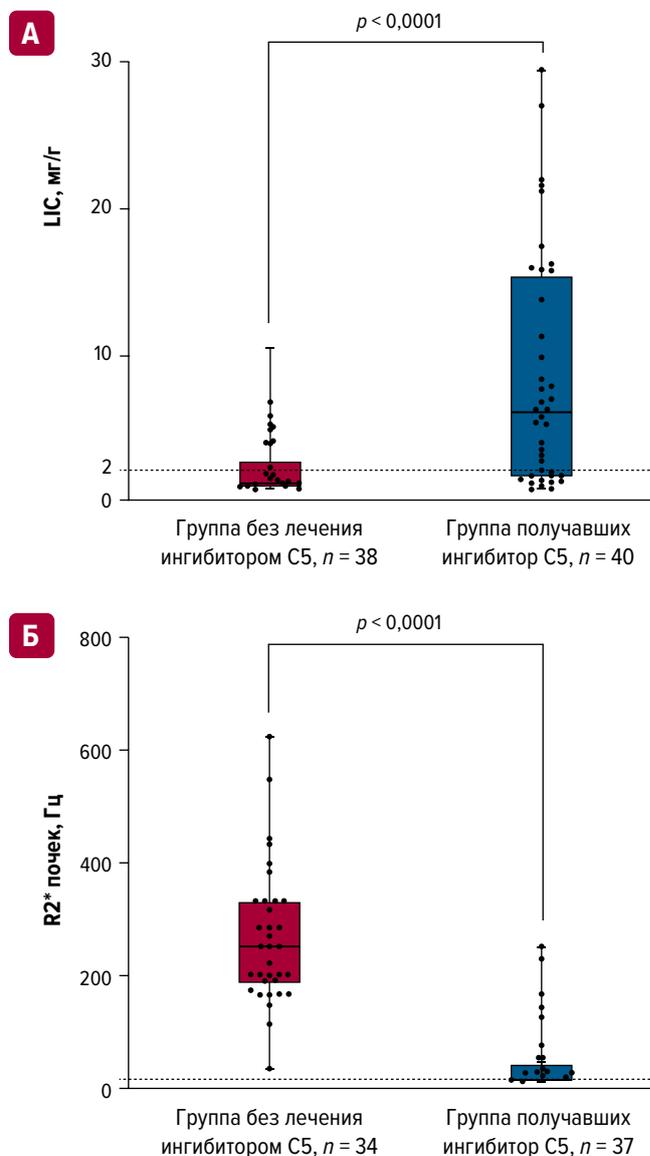


Рис. 1. Содержание железа в ткани (А) печени и (Б) почек в группах пациентов, получавших и не получавших ингибитор C5-компонента комплемента, по результатам МРТ в режиме T2*. Пунктирными линиями обозначены верхние границы нормальных значений содержания железа в ткани печени и почек LIC — концентрация «сухого» железа в ткани печени.

Fig. 1. Iron status in (A) liver and (B) renal tissues reported by T2* MRI in patients with and without C5-inhibitor treatment. Dashed lines show upper limits of normal iron status in liver and renal tissues LIC — liver iron concentration.

в группе с оптимальным (полным и хорошим) гематологическим ответом не отмечалось. В группе с полным ответом минимальные МРТ-признаки перегрузки ткани печени железом (LIC = 2,05 мг/г) выявлены лишь у 1 больного, в то время как в группе с малым ответом — у 14/15 (93,3 %).

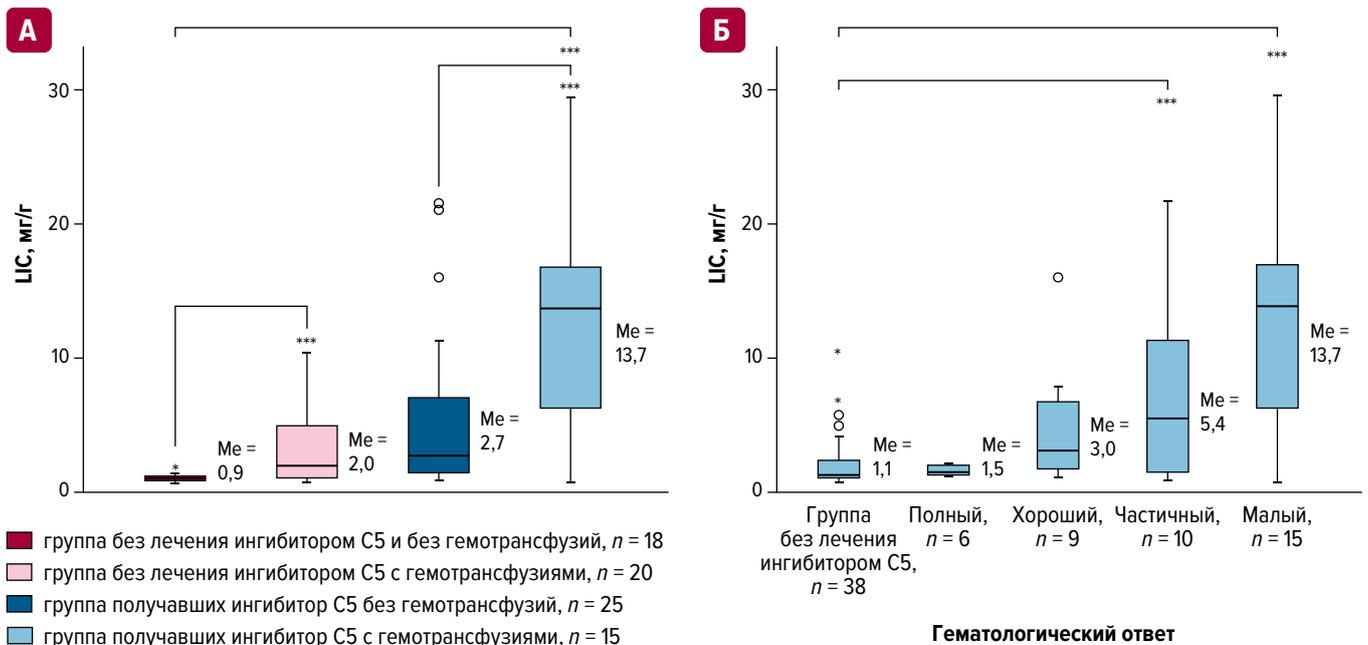


Рис. 2. Концентрация «сухого» железа в ткани печени (LIC) в различных подгруппах пациентов с ПНГ. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечены ***:

А — подгруппы с различным гемотрансфузионным анамнезом; Б — подгруппы с различным гематологическим ответом на терапию ПНГ

Fig. 2. Liver iron concentration (LIC) in different subgroups of PNH patients. Significant differences ($p < 0.05$) are marked ***:

А — subgroups with different blood transfusion histories; Б — subgroups with different hematologic responses to PNH therapy

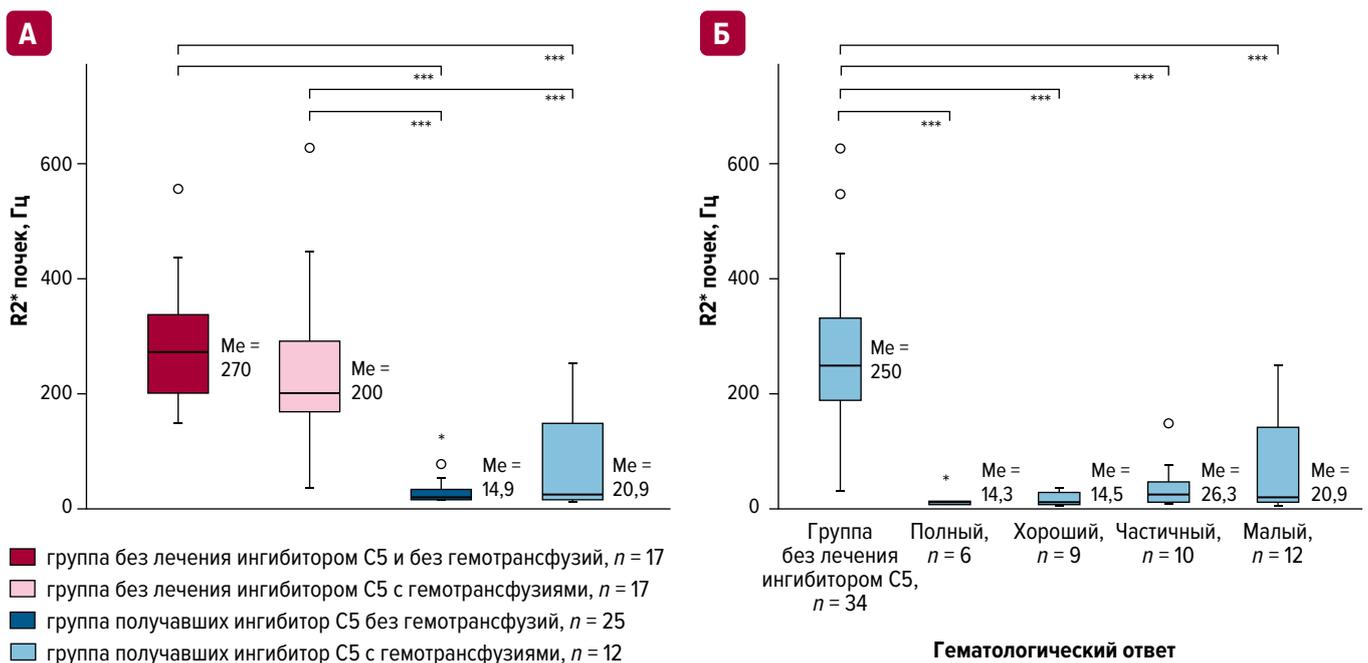


Рис. 3. Содержание железа в ткани почек по результатам МРТ в режиме T2* в различных подгруппах пациентов с ПНГ. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечены ***:

А — подгруппы с различным гемотрансфузионным анамнезом; Б — подгруппы с различным гематологическим ответом на терапию ПНГ

Fig. 3. Iron status in renal tissue reported by T2* MRI in different subgroups of PNH patients. Significant differences ($p < 0.05$) are marked ***:

А — subgroups with different blood transfusion histories; Б — subgroups with different hematologic responses to PNH therapy

Содержание железа в почках по результатам МРТ в режиме T2*

Всего выполнено 81 МРТ-исследование почек у 71 пациента (см. табл. 3). Значения R2* в ткани почек свыше 14,85 Гц расценивались как перегрузка железом коркового вещества органа. В группе без лечения ин-

гибиторами С5-компонента комплемента перегрузка ткани почек железом выявлена у всех 34 пациентов (см. рис. 1, Б). Выраженная гемотрансфузионная нагрузка имела место только у половины (17/34) больных.

В группе получавших ингибитор С5-компонента комплемента перегрузка ткани почек железом встре-

чалась статистически значимо реже — у 21/37 (57 %). При этом гемотрансфузионная зависимость в анамнезе имела лишь у 8/21 пациентов (38 %).

При подгрупповом анализе не выявлено статистически значимых различий в показателях R2* почек у пациентов с различными категориями гематологического ответа на лечение ПНГ. Наряду с этим в группе без терапии ингибиторами C5-компонента комплемента значения R2* почек были существенно выше, чем в любой из получавших лечение подгрупп (рис. 3). Данные результаты свидетельствуют о ведущей роли патогенетической терапии в нормализации содержания железа в ткани почек независимо от варианта гематологического ответа.

У 9 пациентов выполнено 23 измерения показателя R2* почек в динамике, в т. ч. до и после начала терапии ингибиторами C5-компонента комплемента. Отмечено, что у всех пациентов после начала патогенетической терапии содержание железа в ткани почек статистически значимо уменьшалось ($p < 0,0001$). При этом интенсивность снижения показателя R2* была более высокой в 1-й год терапии (рис. 4).

Как видно на рис. 4, показатель R2* почек у пациентов с ПНГ снижается в 2 раза по отношению к исходному в течение первых 5 мес. терапии ингибиторами C5-компонента комплемента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболизм железа у пациентов с ПНГ имеет свои особенности и существенно отличается от такового при других гемолитических анемиях. Мы провели анализ состояния метаболизма железа на основании сыровоточных показателей, результатов МРТ в режиме T2* печени и почек. Кроме того, изучена зависимость этих показателей от трансфузионной нагрузки и гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента.

Почти у половины пациентов (47 %), включенных в настоящее исследование, в дебюте заболевания было выявлено железодефицитное состояние, что препятствует своевременной диагностике ПНГ и служит основанием для длительной, но неэффективной терапии препаратами железа [14]. Развитие железодефицитного состояния у пациентов с ПНГ, не получавших ингибиторы C5-компонента комплемента, по-видимому, обусловлено интенсивной потерей железа за счет внутрисосудистого гемолиза с последующей гемосидеринурией [2].

Практически у всех пациентов с лабораторными признаками перегрузки железом имела место выраженная гемотрансфузионная зависимость. Гемотрансфузии в анамнезе также были связаны с более высокими значениями LIC как у получавших, так и не получавших ингибиторы C5-компонента комплемента больных ПНГ. Однако у пациентов без гемотрансфузионной зависимости более высокие концентрации LIC регистрировались на фоне терапии ПНГ ингибитором C5-компонента комплемента в сравнении с группой без лечения. Это свидетельствует о возможности развития гемосидероза печени по механизму, отличному от посттрансфузионной перегрузки железом. В каче-

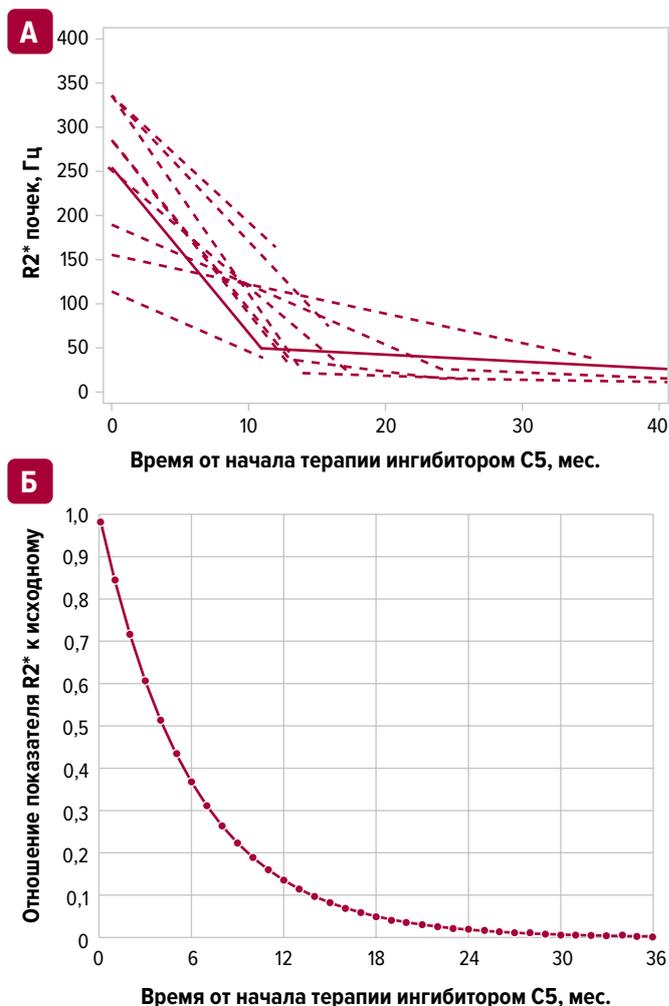


Рис. 4. Регрессионный анализ зависимости показателя R2* почек от длительности терапии ингибиторами C5-компонента комплемента:

А — регрессионный анализ при повторных измерениях зависимости показателя R2* почек от времени после начала терапии ингибитором C5-компонента комплемента. Кривые индивидуальной регрессии обозначены пунктирными линиями, кривая усредненной регрессионной зависимости — сплошной линией; Б — модель динамики снижения показателя R2* почек в зависимости от длительности терапии ингибитором C5-компонента комплемента

Fig. 4. Regression analysis of renal R2* due to therapy duration in recipients of C5-inhibitor:

A — regression analysis with repeated measurements of renal R2* due to therapy duration after the start of C5-inhibitor treatment. Individual regression curves are marked by dashed lines, the average regression relationship curve is marked by a solid line; B — dynamics of renal R2* decrease depending on the duration of C5-inhibitor treatment

стве одной из причин таких изменений может рассматриваться C3b-опосредованный внутриклеточный гемолиз, приводящий к лизису эритроцитов в органах системы мононуклеарных фагоцитов, в т. ч. в печени.

Примечательно, что при сравнении с МРТ в режиме T2* чувствительность метода определения перегрузки печени железом с помощью сыровоточных показателей оказалась существенно ниже (42 %). В ранее опубликованных работах, посвященных другим гемолитическим анемиям продемонстрированы сходные результаты в отношении низкой чувствительности порога ферритина более

1000 мкг/л [15]. Вероятно, пороговые значения лабораторных маркеров перегрузки железом при редких гемолитических анемиях требуют пересмотра в будущем. В настоящем исследовании применение МРТ в режиме T2* позволило выявить признаки гемосидероза печени дополнительно у 22 пациентов. Отмечено, что субоптимальный гематологический ответ ассоциировался с достоверно более высокими показателями LIC, что может служить дополнительным маркером недостаточной эффективности патогенетической терапии ПНГ.

В отличие от печени перегрузка ткани почек железом развивалась вне зависимости от гемотрансфузионного статуса пациента и регистрировалась у всех без исключения больных ПНГ, не получавших лечения ингибиторами C5-компонента комплемента, что согласуется с опубликованными ранее данными [3, 8]. При этом именно сам факт начала патогенетической терапии вне зависимости от достигнутого гематологического ответа был ключевым для нормализации содержания железа в ткани почек. Учитывая высокую частоту развития осложнений со стороны почек (острого повреждения почек [ОПП], хронической болезни почек [ХБП]) у пациентов с ПНГ, нельзя исключить вклад гемосидероза коркового вещества в качестве одного из патогенетических механизмов нефропатии. Так, в экспериментальных работах показано, что гемосидероз почек может приводить к повреждению канальцев за счет активного воспаления [16] или за счет утраты эндотелиального рецептора протеина С [17], что может вносить вклад в развитие ХБП у этой категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ПНГ, не получавших терапии ингибиторами C5-компонента комплемента, метаболизм железа характеризуется более низкими тканевыми запасами этого микроэлемента с развитием железодефицитного состояния почти в половине наблюдений. Вместе с тем у всех пациентов выявляется перегрузка коркового вещества почек железом вне зависимости от гемотрансфузионного анамнеза. Влияние степени выраженности и длительности перегрузки железом ткани почек на развитие ОПП и ХБП у больных ПНГ требует дальнейшего изучения.

У пациентов, получавших ингибиторы C5-компонента комплемента, отмечается тенденция к развитию гемосидероза печени, более выраженного у больных с субоптимальным гематологическим ответом на лечение и множественными гемотрансфузиями в анамнезе. Сывороточные показатели метаболизма железа у пациентов с ПНГ зачастую характеризуются разнонаправленными изменениями. Лабораторные методы оценки параметров обмена железа имеют более низкую чувствительность в сравнении с МРТ в режиме T2* при определении перегрузки ткани печени и почек железом.

Достижение оптимального ответа при терапии ингибиторами C5-компонента комплемента приводит к нормализации содержания железа в ткани почек и характеризуется отсутствием гемосидероза печени.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: В.Д. Латышев, Е.А. Лукина.

Сбор и обработка данных: В.Д. Латышев, К.А. Енневайн, Н.В. Цветаева.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: В.Д. Латышев, А.А. Соловьева, А.Е. Киценко.

Подготовка рукописи: В.Д. Латышев, Е.А. Лукина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: V.D. Latyshev, E.A. Lukina.

Data collection and processing: V.D. Latyshev, K.A. Jennewein, N.V. Tsvetaeva.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: V.D. Latyshev, A.A. Soloveva, A.E. Kitsenko.

Manuscript writing: V.D. Latyshev, E.A. Lukina.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 30.05.2024 г. (протокол № 180).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 30.05.2024 (protocol #180).

БЛАГОДАРНОСТИ. Выражаем благодарность группе здоровых добровольцев, прошедших МРТ-исследование почек в режиме T2*.

ACKNOWLEDGMENTS. We thank the group of healthy volunteers who underwent T2* MRI of kidneys.

ORCID

В.Д. Латышев — <https://orcid.org/0000-0003-0643-8807>

К.А. Енневайн — <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

А.А. Соловьева — <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>

Н.В. Цветаева — <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>

Е.А. Лукина — <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304–9. doi: 10.1182/blood.2019003812.
2. Peng G, Yang W, Jing L, et al. Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China. *Med Sci Monit*. 2018;24:7256–63. doi: 10.12659/MSM.910614.
3. Lukina K, Tsvetaeva N, Nikoulina O, et al. Iron Overload in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):1051. doi: 10.1182/blood-2018-99-114654.
4. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009;373(9665):759–67. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60001-5.
5. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233–43. doi: 10.1056/NEJMoa061648.
6. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria – Hemolysis before and after Eculizumab. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2270–2. doi: 10.1056/NEJMc1010351.
7. Waheed A, Kuter DJ. Iron overload after complement inhibitor treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2021;96(7):E235–E237. doi: 10.1002/ajh.26187.
8. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 2012;158(3):415–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09145.x.
9. Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):426–39. [Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A., et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(3):426–39. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439. (In Russ)]
10. Debureaux P-E, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multi-center real-life study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2600–2. doi: 10.1038/s41409-021-01372-0.
11. Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В. и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Онкогематология*. 2024;19(1):83–91. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91. [Latyshev V.D., Fidarova Z.T., Ponomarev R.V., et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Oncohematology*. 2024;19(1):83–91. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91. (In Russ)]
12. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol*. 2020;30(1):383–93. doi: 10.1007/s00330-019-06380-9.
13. Git K-A, Fioravante LAB, Fernandes JL. An online open-source tool for automated quantification of liver and myocardial iron concentrations by T2* magnetic resonance imaging. *Br J Radiol*. 2015;88(1053):20150269. doi: 10.1259/bjr.20150269.
14. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. [Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. (In Russ)]
15. Van Straaten S, Biemond BJ, Kerkhoffs J, et al. Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: Evidence-based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol*. 2018;93(11):E374–E376. doi: 10.1002/ajh.25251.
16. Ige AO, Ongele FA, Adele BO, et al. Pathophysiology of iron overload-induced renal injury and dysfunction: Roles of renal oxidative stress and systemic inflammatory mediators. *Pathophysiology*. 2019;26(2):175–80. doi: 10.1016/j.pathophys.2019.03.002.
17. Chen Q, Hazra R, Crosby D, et al. Heme-induced loss of renovascular endothelial protein C receptor promotes chronic kidney disease in sickle mice. *Blood*. 2024;144(5):552–64. doi: 10.1182/blood.2023023528.