

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.

Дата поступления: 22.08.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Особенности метаболизма железа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

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

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 125167, Москва, Новый Зыковский проезд 4.

² Венский медицинский университет. Spitalgasse 23, 1090 Вена, Австрия

Для переписки: Латышев Виталий Дмитриевич – заведующий дневным стационаром гематологии для больных с наследственными метаболическими заболеваниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: LatyshevVD@gmail.com

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 C5-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-R2*.

Материалы и методы. Всего выполнено 99 МР-исследований печени и почек и 97 исследований сывороточных показателей обмена железа у 82 пациентов.

Результаты. Среди пациентов, не получающих ингибиторы C5, перегрузка железом ткани печени выявлена у 10/38 (26,3%) пациентов. Среди пациентов, получающих ингибитор C5-компонента, перегрузка железом ткани печени встречалась достоверно чаще – у 28/40 (70%). Перегрузка железом печени была более выражена у пациентов с субоптимальным гематологическим ответом. Среди пациентов, не получающих ингибиторы C5, перегрузка железом ткани почек выявлена у всех (34/34) пациентов. Среди пациентов, получающих

ингибитор C5-компонента, перегрузка железом ткани почек встречалась достоверно реже – у 21/37 (57%).

Заключение. Перегрузка кортикального вещества почек выявлена у всех пациентов с ПНГ, не получающих ингибиторы C5-компонента комплемента. Перегрузка железом печени ассоциирована с гемотрансфузиями и субоптимальным ответом на патогенетическую терапию. Сывороточные показатели метаболизма железа у пациентов с ПНГ имеют более низкую чувствительность при определении перегрузки железом печени и почек в сравнении с МРТ в режиме T2-R2*. Достижение оптимального ответа на патогенетическую терапию характеризуется регрессом перегрузки железом паренхимы почек и отсутствием гемосидероза печени.

Ключевые слова

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, обмен железа, LIC, ПНГ, экулизумаб, равулизумаб, МРТ печени и почек, МРТ в режиме T2*-R2*

Characteristics of iron metabolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

V.D. Latyshev¹, K.A. Jennewein¹, A.A. Solovyeva¹, A.E. Kitsenko¹, N.V. Tsvetaeva¹, E.A. Lukina¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation (Russia)

For correspondence: Vitalii Dmitrievich Latyshev, MD, Head of Hematology Outpatient Department for Patients with Inherited Metabolic Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: LatyshevVD@gmail.com

Background. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare clonal disease of the blood system, one of the manifestations of which is hemolytic anemia. Due to the predominantly intravascular hemolysis, iron metabolism in PNH patients has several features. Pathogenetic therapy with inhibitors of C5-component of complement modifies the course of hemolysis and, as a consequence, introduces changes in iron metabolism.

Aim. To characterize serum parameters of iron metabolism in patients with PNH and results of liver and kidney MRI in T2-R2* method.

Materials and methods. A total of 99 MRI studies of the liver and kidneys and 97 studies of serum parameters of iron metabolism in 82 patients were performed.

Results. Among patients not receiving C5 inhibitors, iron overload of liver tissue was detected in 10/38 (26.3%) patients. Among patients receiving a C5-component inhibitor, liver tissue iron overload was significantly more frequent in 28/40 (70%). Liver iron overload was more pronounced in patients with suboptimal hematological response. Among patients not receiving C5 inhibitors, renal tissue iron overload was found in all (34/34) patients. Among patients receiving a C5-component inhibitor, iron overload of kidneys was significantly less frequent in 21/37 (57%) patients.

Conclusion. Renal cortical overload occurs in all patients with PNH not receiving complement C5 inhibitors. Liver iron overload is associated with hemotransfusions and suboptimal response to pathogenetic therapy. Serum indices of iron metabolism in PNH patients have lower sensitivity in detecting hepatic and renal iron overload compared to T2-R2* mode MRI. Achievement of optimal response to pathogenetic therapy is characterized by normalization of iron content in renal parenchyma and absence of hepatic hemosiderosis.

Keywords:

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, iron metabolism, LIC, PNH, eculizumab, ravulizumab, MRI of the liver and kidneys, T2*-R2* MRI

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглинурия (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 гемоглинурия, ведущая к хронической потере железа и возможному развитию железодефицитного состояния, что в свою очередь может приводить к длительному, но малоэффективному лечению препаратами железа у больных ПНГ [2].

Наряду с этим, в ранее опубликованных работах было показано, что у больных с ПНГ общепринятая оценка состояния метаболизма железа на основании сывороточных показателей обмена железа может быть недостаточно информативной и часто демонстрирует разнонаправленные параметры, трудные для клинической интерпретации [3]. Применение МРТ печени в режиме T2*-R2*, в свою очередь, позволяет количественно оценить содержание железа в печени.

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

Цель работы – охарактеризовать состояние метаболизма железа у больных ПНГ, получающих и не получающих лечение ингибиторами C5-компонента комплемента, на основании анализа лабораторных параметров и данных МРТ печени и почек в режиме T2-R2*.

Материалы и методы

Исследование имело характер одноцентрового, ретроспективно-проспективного.

В исследование включали пациентов с установленным диагнозом ПНГ, которым было выполнено исследование сывороточных показателей метаболизма железа и МРТ печени и почек в режиме T2*-R2* в период с 2018 по 2024 гг. Диагноз ПНГ устанавливали в соответствии с критериями, отраженными в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ [9]. Впоследствии пациенты были разделены на две группы: не получающие терапию (наивные) и получающие патогенетическую терапию ингибиторами C5-компонента комплемента. У пациентов, получающих терапию, оценку обмена железа проводили не ранее чем через 6 месяцев 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.

Среди пациентов, получающих лечение, дополнительно выделяли подгруппы в зависимости от гематологического ответа на патогенетическую терапию (полный, хороший, частичный, малый) в соответствии с ранее опубликованными критериями [10,11]. При трансфузионной нагрузке в объеме двух и более доз эритроцит-содержащих компонентов крови в течение 6 месяцев – 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. С целью минимизации рисков 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 фирмы «Philips» (Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5Т [12]. В протоколе исследования использовали следующие режимы сканирования: T2 SSH, OP/IN T1, T2 FS, DWI с задержкой дыхания на 16 сек. в коронарной и аксиальной проекциях. Выбор зон интереса (region of interest - ROI) в печени и почках для последующего измерения показателей T2*-R2* проводили с учетом следующих критериев: отсутствие мелких и крупных сосудов; отсутствие фиброза; отсутствие видимых структурных изменений и/или дополнительных образований в зоне интереса. Для отобранных ROI проводили сбор значений T2* (мсек) и R2* (Hz) с использованием программного обеспечения на базе IntelliSpace Portal 6.0. Измерения проводили на трех разных уровнях сканирования. В качестве истинного показателя принимали среднее значение по результатам трех измерений. Для паренхимы печени перевод показателя T2* (мсек) в LIC (Liver Iron Concentration - концентрация железа в печени, мг/г) проводили с помощью таблицы, разработанной в исследовательском институте Jose Michel Kalaf (Бразилия) [13]

Для определения нормальных референсных значений показателя R2*(Hz) в кортикальном веществе почек была набрана группа здоровых добровольцев в количестве 16 человек в возрасте от 28 до 65 лет (медиана - 34 года). Соотношение М:Ж составило 1:1,3. Среднее значение показателя R2* для почечной паренхимы у здоровых добровольцев составило 11,81 ± 1,55 Hz. Референсный интервал был рассчитан по формуле $mean \pm 1.96 \times SD$ и составил 8,77 – 14,85 Hz. Таким образом, значения R2* почек, превышающие 14,85 Hz, расценивали как перегрузку железом почечной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения SPSS v29.0. Для сравнения значимости показателей в двух группах использовали критерии Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Для сравнения трех и более групп использовали критерий Краскала-Уолиса с поправкой Бонферрони. В качестве критерия статистической значимости был принят порог $p < 0.05$. Построение графиков было выполнено при помощи программного обеспечения GraphPad Prism v10.0 и SPSS v29.0.

Результаты

Общая характеристика больных

Всего выполнено 99 МР-исследований и 97 исследований параметров обмена железа у 82 пациентов. Группа патогенетической терапии составила 43 человека. Трое пациентов с ПНГ-клоном <50% (среди гранулоцитов и моноцитов) были исключены из дальнейшего анализа. Группа наивных пациентов составила 39 человек. Один больной был также исключен из финального анализа (ПНГ-клон <50%). Для отдельных пациентов были доступны МР-исследования в динамике (n=21). Из них, у 9 человек были выполнены парные исследования – до и после начала терапии. Медиана возраста пациентов на момент выполнения МРТ-исследования составила – 39 лет (21 - 76). В группе патогенетической терапии (n=40) большинство пациентов – 87,5% (35/40) получали терапию экулизумабом, еще пятеро получали равулизумаб. Группы были сопоставимы по половым и возрастным характеристикам. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Характеристика Characteristics	Группа наивных пациентов, n=38 Treatment-naïve, n=38	Группа терапии, n=40 Therapy group, n=40	Критерий значимости Significance
-----------------------------------	---------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	----------------------------------------

<u>Демографические показатели</u> <i>Demographics</i>			
Мужской пол – n (%) Male sex – n (%)	24 (63%)	18 (45%)	0.11
Возраст (лет) – медиана (диапазон) Age (years) – median (range)	37,5 (21-76)	40 (22-62)	0.73
<u>Характеристика ПНГ - медиана (диапазон)</u> <i>PNH characteristics – median (range)</i>			
Размер ПНГ-клона среди гранулоцитов (%) Granulocytes PNH-clone size (%)	91,7 (37,7-99,7)	97,3 (44,6-99,9)	0.007
Размер ПНГ-клона среди эритроцитов тип II+III (%) Erythrocytes PNH-clone size (%)	34,4 (4,9-84,5)	65,2 (2,2-99,7)	0.002
Выраженная трансфузионная зависимость (более 2 доз эритроцитарной массы в течение 6 месяцев), n (%) Significant transfusion dependence (more than 2 doses over 6 months), n (%)	20 (53%)	14 (35%)	0.12
Длительность ПНГ (месяцы) Duration of PNH (months)	3,0 (1-197)	66,5 (13-288)	<0.001
Длительность терапии ингибитором C5 (месяцы) Duration of treatment with C5-inhibitor (months)	-	33,5 (6-132)	-
Экулизумаб, n (%) Eculizumab, n (%)	-	35 (87,5%)	-
Равулизумаб, n (%) Ravulizumab, n (%)	-	5 (12,5%)	-
<u>Лабораторные показатели – медиана (диапазон)</u> <i>Laboratory data – median (range)</i>			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	83 (49-114)	88 (52-139)	0.075
Ретикулоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Reticulocytes, $10^9/\text{l}$	159 (37 -346)	226,5 (17-477)	0.026
ЛДГ, Ед/л LDH, U/l	1620,5 (249-7781)	246 (160-1579)	<0.001
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	27,5 (10,9 - 126)	40,4 (15,3 - 111,9)	0.014
Билирубин непрямой, мкмоль/л Indirect bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	23,65 (8-114)	34,6 (12 - 98,6)	0.021

Характеристика сывороточных показателей обмена железа

Все исследованные лабораторные параметры обмена железа (ферритин, трансферрин, ОЖСС, НТЖ и сывороточное железо) достоверно различались в группах наивных и получающих лечение пациентов (таблица 2).

В группе, получающих лечение, концентрации ферритина, сывороточного железа и показатель НТЖ были значимо выше, чем в группе наивных пациентов, в то время как значения трансферрина и ОЖСС были меньше. Данные изменения лабораторных показателей

обмена железа свидетельствуют о тенденции к более высокому содержанию тканевого железа у пациентов, получающих ингибиторы С5-компонента комплемента.

Среди пациентов, не получающих патогенетическую терапию, у 18 из 38 (47%) выявлено железодефицитное состояние (ферритин сыворотки <30 нг/мл). При этом, у значительной части пациентов с низким ферритином, 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%). Обращал на себя внимание феномен высоких показателей сывороточного железа у отдельных пациентов, что вызывало выраженное искажение расчетных показателей НТЖ и ОЖСС.

Лабораторные признаки перегрузки железом (ферритин >1000 мкг/л при отсутствии маркеров воспаления) выявлены у 4 из 38 (10%). Все четверо пациентов имели выраженную гемотранфузионную зависимость (более 10 доз эритроцитарной массы в течение года).

Среди пациентов, получающих терапию ингибиторами С5-компонента комплемента как минимум 6 месяцев (n=40), железодефицитное состояние зарегистрировано лишь у одного пациента (2,5%)

Перегрузка железом на фоне терапии ингибиторами С5-компонента комплемента зарегистрирована у 12/40 (30%) пациентов, при этом выраженная гемотранфузионная зависимость имела место у 11/12 (91,5%) пациентов, еще один пациент был независим от трансфузий, однако, имел компаунд-гетерозиготную мутацию в гене *HFE* (C282Y/H63D).

У оставшихся пациентов в обеих группах лабораторные показатели обмена железа находились в пределах нормальных значений, либо имели разнонаправленные изменения, не поддающиеся однозначной интерпретации.

Таблица 2. Характеристика лабораторных параметров обмена железа.

Показатель Serum marker	Наивные (n=38) Naïve (n=38)		На фоне терапии ингибитором С5 (n=40) C5-inhibitor (n=40)		Критерий значимости P-value
	N	Медиана (диапазон) Median (range)	N	Медиана (диапазон) Median (range)	
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/l	38	35,5 (4-1500)	40	404,3 (16,3-2954)	<0.001
Трансферрин, г/л Transferrin, g/l	35	2,4 (1,52-3,75)	39	2,1 (1,4-3,03)	<0.001
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, µmol/l	35	56,75 (35 - 98,7)	37	52,65 (35,7-74)	0.02
НТЖ, % TS, %	35	33,6 (5,4 - 93,4)	37	60,16 (12,3-93,6)	0.003
Железо сыворотки, мкмоль/л Serum iron, µmol/l	38	14,65 (3,56-79,54)	40	28,11 (6,85-54,06)	0.004

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки. НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

TIBC – total iron binding capacity. TS – transferrin saturation.

MP-характеристики содержания железа в печени

Всего выполнено 96 МР- исследований печени у 78 пациентов (таблица 3). Концентрация сухого железа в печени (LIC) свыше 2 мг/г расценивалась как перегрузка железом ткани печени. Среди пациентов, не получающих ингибиторы С5 перегрузка железом ткани печени выявлена у 10/38 (26,3%) пациентов (рисунок 1). У всех 10 пациентов имела место выраженная гемотрансфузионная зависимость.

Среди пациентов, получающих ингибитор С5-компонента, перегрузка железом ткани печени встречалась достоверно чаще – у 28/40 (70%). Гемотрансфузионный анамнез имели лишь 15/28 пациентов (53,5%). Из 38 пациентов с МР-признаками гемосидероза печени лишь у 16 (42%) отмечено увеличение концентрации ферритина свыше 1000 мкг/л. У остальных 22/38 (58%) концентрация ферритина оставалась ниже порогового значения. При этом, сразу у троих пациентов по данным МРТ была впервые выявлена тяжелая перегрузка железом ткани печени (LIC >15 мг/г) несмотря на несоответствующие концентрации ферритина.

Таблица 3. МР-характеристика показателей содержания железа в печени и почках.

	Наивные (n=38) Naïve (n=38)		На фоне лечения (n=40) Treatment group (n=40)		Критерий значимости P-value
	Число пациентов Patients number	Медиана (диапазон) Median (range)	Число пациентов Patients number	Медиана (диапазон) Median (range)	
LIC, мг/г LIC, mg/g	38	1,09 (0,72 – 10,45)	40	6,01 (0,79 – 29,5)	<0.001
Почки, R2*, Hz Renal R2*, Hz	34	250 (33,3 – 625)	37	15,27 (9,9 – 250)	<0.001

LIC (Liver Iron Concentration) – концентрация сухого железа в печени

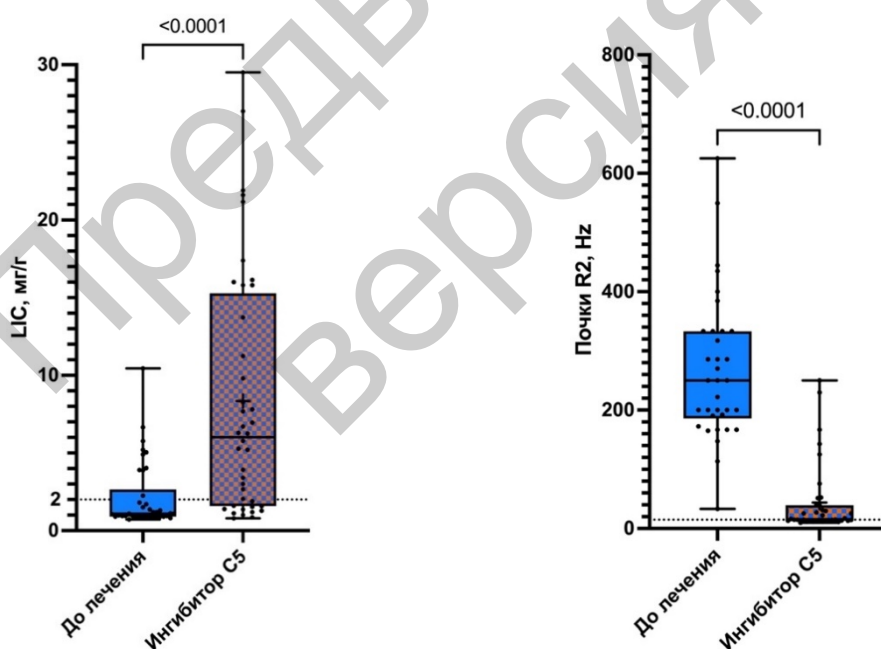


Рисунок 1. Сравнение МР-характеристик содержания железа в печени (А) и почках (В) у наивных пациентов, и пациентов, получающих ингибитор С5-компонента комплемента. Пунктирной линией указана верхняя граница нормы содержания железа в печени и почках. LIC (liver iron concentration) – концентрация сухого железа в печени.

При подгрупповом анализе значений LIC (рисунок 2) в зависимости от наличия фактора гемотрансфузий и гематологического ответа отмечено, что наибольшие показатели LIC регистрировались в группе пациентов, получающих ингибитор C5-компонента комплемента и гемотрансфузионную терапию. При этом, среди пациентов без трансфузионной зависимости показатель LIC был достоверно выше в группе получающих лечение пациентов, что говорит о самостоятельной значимости фактора патогенетической терапии в отношении развития перегрузки железом печени. При анализе LIC в подгруппах с различным гематологическим ответом выявлено, что перегрузка железом печени была более выражена у пациентов с субоптимальным гематологическим ответом (частичным и малым). При этом не было получено достоверных различий LIC между наивными пациентами и пациентами с полным гематологическим ответом. В группе полного ответа минимальные МР-признаки перегрузки железом печени (LIC=2,05 мг/г) выявлены лишь у одного больного, в то время как в группе малого ответа – у 14/15 (93,3%).

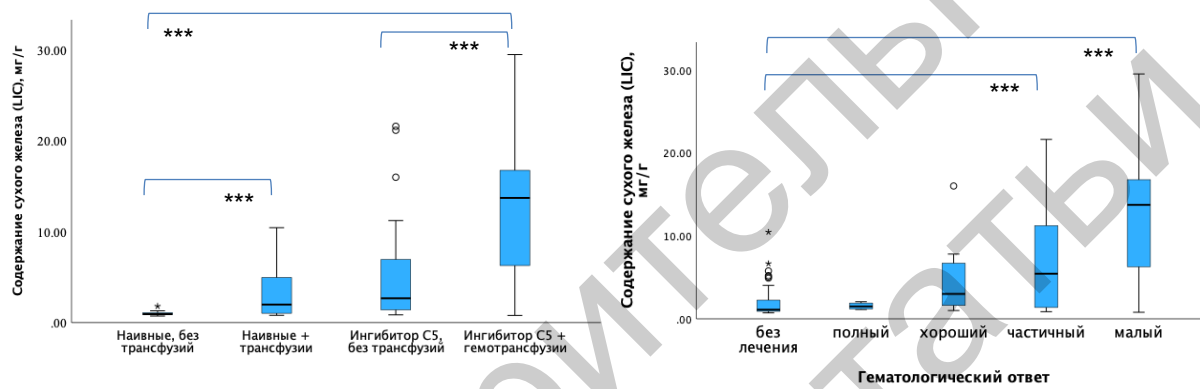


Рисунок 2. Значения LIC в различных подгруппах. А – в зависимости от гемотрансфузионного анамнеза. В – в зависимости от гематологического ответа. Статистически значимые различия ($p < 0.05$) отмечены «***».

МР-характеристики содержания железа в почках

Всего выполнено 81 МР-исследование почек у 71 пациента (таблица 3). Значения R2* в паренхиме почек свыше 14,85Hz расценивалась как перегрузка железом кортикального вещества почек. Среди пациентов, не получающих ингибиторы C5, перегрузка железом ткани почек выявлена у всех (34/34) пациентов (рисунок 1). Выраженная гемотрансфузионная нагрузка имела место только в половине случаев (17/34).

Среди пациентов, получающих ингибитор C5-компонента, перегрузка железом ткани почек встречалась достоверно реже – у 21/37 (57%). При этом гемотрансфузионный анамнез имели лишь 8/21 пациентов (38%).

При подгрупповом анализе не получено достоверных различий показателя R2* почек между различными категориями гематологического ответа. Наряду с этим, у наивных пациентов значения R2* почек были значимо выше, чем в любой из получающих лечение подгрупп (рисунок 3). Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли патогенетической терапии в нормализации содержания железа в почечной паренхиме, независимо от варианта гематологического ответа.

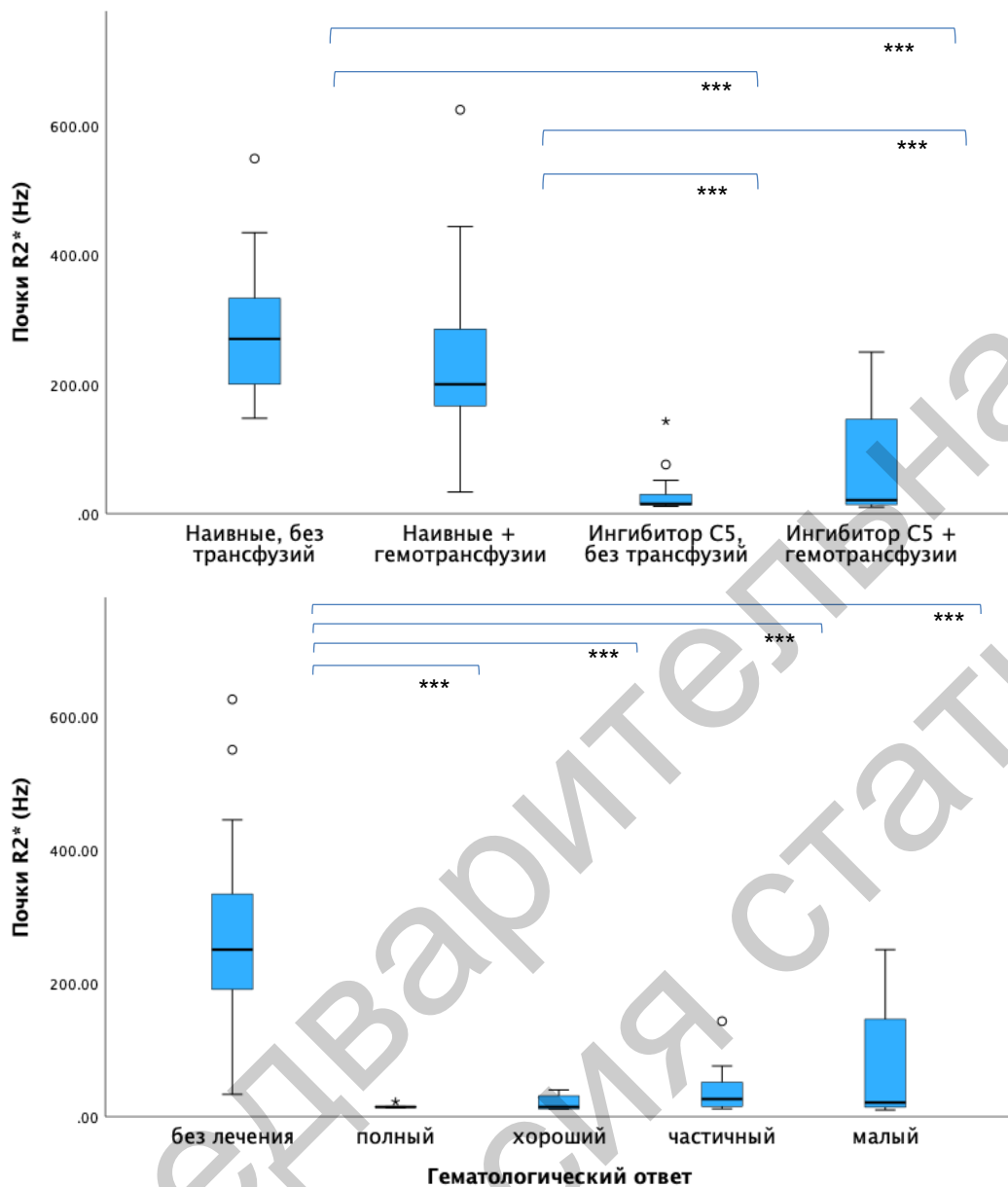


Рисунок 3. МР-характеристика содержания железа в кортикальном веществе почек в различных подгруппах. А – в зависимости от гемотрансфузионного анамнеза. В – в зависимости от гематологического ответа. Статистически значимые различия ($p < 0.05$) отмечены «***».

У 9 пациентов были доступны множественные измерения R2* почек, в том числе до и после начала терапии ингибиторами C5-компонента комплемента. Отмечено, что у всех пациентов после начала патогенетической терапии содержание железа в почках значительно уменьшается. При этом интенсивность снижения показателя R2* была более высокой в первый год терапии, а нормализация содержания железа в почках достигалась в среднем через 2 года лечения (рисунок 4).

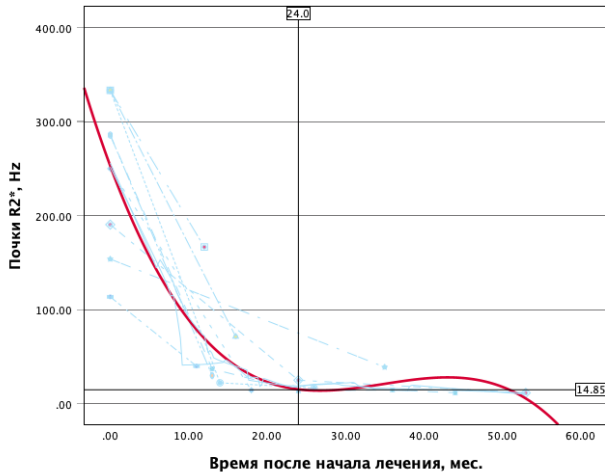


Рисунок 4. Динамика показателя $R2^*(Hz)$ почек в зависимости от длительности терапии.

Обсуждение

Метаболизм железа у пациентов с ПНГ имеет свои особенности и существенно отличается от такового при других гемолитических анемиях. Нами проведен анализ состояния метаболизма железа на основании сывороточных показателей, результатов МРТ T2-R2* печени и почек, а также изучена зависимость этих показателей от трансфузионной нагрузки и гематологического ответа на терапию ингибиторами С5-компонента комплемента.

Почти у половины пациентов (47%) в дебюте заболевания было выявлено железодефицитное состояние, что препятствует своевременной диагностике ПНГ и служит основанием для длительной, но неэффективной терапии препаратами железа [14]. Развитие железодефицита у нелеченных пациентов с ПНГ, по-видимому, обусловлено интенсивными потерями железа за счет внутрисосудистого гемолиза с последующей гемосидеринурией [2].

Практически у всех пациентов с лабораторными признаками перегрузки железом имела место выраженная гемотрансфузионная зависимость. Трансфузионный анамнез также ассоциировался с более высокими значениями LIC как у наивных, так и у получающих лечение пациентов. Однако среди пациентов без гемотрансфузионной зависимости более высокие концентрации LIC регистрировались на фоне терапии ингибитором С5-компонента комплемента в сравнении с наивными пациентами, что свидетельствует о возможности развития гемосидероза печени по механизму, отличному от посттрансфузионной перегрузки железом. В качестве одной из причин таких изменений может рассматриваться С3b-опосредованный внутриклеточный гемолиз, приводящий к лизису эритроцитов в органах системы мононуклеарных фагоцитов, в том числе в печени.

Примечательно, что в сравнении с МРТ, чувствительность метода определения перегрузки железом печени при помощи сывороточных показателей оказалась существенно ниже (42%). В ранее опубликованных работах, посвященных другим гемолитическим анемиям продемонстрированы схожие 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 нашем исследовании применение МРТ позволило выявить признаки гемосидероза печени дополнительно у 22 пациентов. Отмечено, что субоптимальный гематологический ответ ассоциировался с достоверно более высокими показателями LIC, что может являться дополнительным маркером недостаточной эффективности проводимой патогенетической терапии.

В отличие от печени, перегрузка железом ткани почек развивалась вне зависимости от гемотрансфузионного статуса пациента и регистрировалась у всех без исключения пациентов с ПНГ, не получающих ингибиторы С5-компонента комплемента, что соотносится с ранее опубликованными данными [3,8]. При этом, именно сам фактор начала патогенетической терапии, вне зависимости от достигнутого гематологического ответа, являлся ключевым для нормализации содержания железа в ткани почек. Учитывая высокую частоту развития

осложнений со стороны почек (ОПП, ХБП) у пациентов с ПНГ, нельзя исключить вклад гемосидероза кортикального 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 больных.

Заключение

У пациентов с ПНГ, не получающих ингибиторы С5-компонента комплемента, метаболизм железа характеризуется более низкими тканевыми запасами железа с развитием железodefицитного состояния почти в половине случаев. Наряду с этим, у всех пациентов выявлена перегрузка железом коркового вещества почек вне зависимости от гемотрансфузионного анамнеза. Влияние степени выраженности и длительности перегрузки железом почек на развитие ОПП и ХБП у больных с ПНГ требует дальнейшего изучения.

У пациентов, получающих патогенетическую терапию, отмечена тенденция к развитию гемосидероза печени, более выраженная у пациентов, имеющих в анамнезе множественные гемотрансфузии или субоптимальный гематологический ответ. Сывороточные показатели метаболизма железа у пациентов с ПНГ зачастую характеризуются разнонаправленными изменениями и имеют более низкую чувствительность при определении перегрузки железом печени и почек в сравнении с МРТ.

Достижение оптимального ответа на патогенетическую терапию характеризуется нормализацией содержания железа в паренхиме почек и отсутствием гемосидероза печени.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов

Дизайн и концепция исследования: Латышев В. Д., Лукина Е. А.

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

Проведение и интерпретация данных МРТ: Соловьева А. А., Киценко А. Е.

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

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки

Благодарности: выражаем благодарность группе здоровых добровольцев, прошедших процедуру МРТ почек в режиме T2*.

Latyshev D Vitalii – MD, Head of Hematology Outpatient Department for Patients with Inherited Metabolic Diseases, National Research Center for Hematology,

e-mail: LatyshevVD@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-8807>

Nina V. Tsvetaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology, email: tsvetaeva.n@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>

Lukina A. Elena - Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology, e-mail: Elenalukina02@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Jennewein A. Kira - Cand. Sci. (Med.), Study Coordinator, Medical University of Vienna, e-mail: kira1404@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Solovyeva A. Anastisia - Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Magnetic Resonance Imaging, National Research Center for Hematology, e-mail: solov136@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>

Kitsenko E. Alexandra - Radiologist, Department of Magnetic Resonance Imaging, National Research Center for Hematology, e-mail: alexandra@kitsenko.ru

Список литературы

1. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2021;137:1304–9. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003812>.
2. Peng G, Yang W, Jing L, Zhang L, Li Y, Ye L, et al. Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China. *Medical Science Monitor* 2018;24:7256–63. <https://doi.org/10.12659/MSM.910614>.
3. Lukina K, Tsvetaeva N, Nikoulina O, Sysoeva E, Sinitsyn V, Lukina E, et al. Iron Overload in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2018;132:1051–1051. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114654>.
4. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373.
5. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1233–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648>.
6. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria – Hemolysis before and after Eculizumab. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2270–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1010351>.
7. Waheed A, Kuter DJ. Iron overload after complement inhibitor treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2021;96. <https://doi.org/10.1002/ajh.26187>.
8. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati 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;158:415–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09145.x>.
9. Savchenko VG, Lukina EA, Mikhaylova EA, Tsvetaeva N V., Latyshev VD, Lukina KA, et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67:426–39. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439>.
10. Debureaux P-E, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2600–2. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01372-0>.
11. Latyshev VD, Fidarova ZT, Ponomarev R V., Tsvetaeva N V., Mikhaylova EA, Lukina EA, et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Oncohematology* 2024;19:83–91. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>.
12. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol* 2020;30:383–93. <https://doi.org/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;88:20150269. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150269>.
14. Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, Ivanova MO, Rudakova TA, Babenko EV, et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria:

- Clinical Oncohematology 2017;10:333–41. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341>.
15. van Straaten S, Biemond BJ, Kerkhoffs J, Gitz-Francois J, van Wijk R, van Beers EJ. Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: Evidence-based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol* 2018;93. <https://doi.org/10.1002/ajh.25251>.
 16. Ige AO, Ongele FA, Adele BO, Emediong IE, Odetola AO, Adewoye EO. Pathophysiology of iron overload-induced renal injury and dysfunction: Roles of renal oxidative stress and systemic inflammatory mediators. *Pathophysiology* 2019;26:175–80. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.03.002>.
 17. Chen Q, Hazra R, Crosby D, Lenhart D, Lenhart SC, Mondal P, et al. Heme-induced loss of renovascular endothelial protein C receptor promotes chronic kidney disease in sickle mice. *Blood* 2024;144:552–64. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023528>.

Предварительная
версия статьи