

О.А. Карнабеда<sup>1,2</sup>, Н.М. Гук<sup>1,2</sup>

# Залізодефіцитний стан у пацієнтів з наявним клоном пароксизмальної нічної гемоглобінурії

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>ТОВ «АРЕНСІЯ ЕКСПЛОРАТОРІ МЕДІСІН», Київ, Україна

Одержано 30.01.2024

Прийнято до друку 7.03.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31874

У межах аналізу поширення залізодефіциту у пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ) проведено описове порівняльне дослідження серед 10 пацієнтів з ПНГ та результатів їх загальних клінічних та біохімічних аналізів крові. **Мета.** Вивчити поширення дефіциту заліза у пацієнтів з ПНГ, а також визначити комплексний підхід до лікування анемії при ПНГ. **Матеріали та методи.** У дослідження залучено 10 пацієнтів із встановленим діагнозом ПНГ та наявним ПНГ-клоном, виявленим шляхом проточної цитометрії периферичної крові. Аналізувалися показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, аналізу крові на вміст феритину, трансферину та насичення трансферину залізом для встановлення наявності залізодефіциту чи іншого походження анемії у пацієнтів. Шляхом описового дослідження та порівняння проаналізовано наявні дані. **Результати.** Визначено, що у 60% пацієнтів з ПНГ фіксують явища залізодефіциту, лизе у 20% залізодефіцит виявляється функціональним. Триває вивчення механізмів розвитку дефіциту заліза у хворих з ПНГ. Проте підхід до терапії у таких пацієнтів має бути комплексно зорієнтованим на швидке парентеральне поновлення вмісту заліза в плазмі крові та попередження розвитку дефіцитних анемії. **Висновки.** Дефіцит заліза у пацієнтів із ПНГ найчастіше спричинений втратою заліза із сечею внаслідок хронічного внутрішньосудинного гемолізу (гемосидеринурії). Відомо, що при гемосидеринурії втрачається до 20 мг заліза за 24 год, це зумовлює негативний баланс заліза та швидкого виснаження його запасів. Це потребує комплексного підходу до терапії залізодефіцитних станів у таких пацієнтів.

**Ключові слова:** пароксизмальна гемоглобінурія; залізодефіцит; ПНГ-клон; еритроцити; гемоліз.

## ВСТУП

ПНГ— набуте клональне захворювання системи крові, що характеризується внутрішньосудинним гемолізом, дисфункцією кісткового мозку та підвищеним ризиком тромботичних ускладнень. Зазвичай ПНГ маніфестує як гемолітична анемія, характеризується недостатністю кісткового мозку та тромбозами [1].

Мутації в гені, що знаходиться в X-хромосомі та кодує PIGA в стовбурових клітинах та їх нащадках, призводять до зменшення кількості або відсутності глікофосфатидилінозитолу (GPI)-закріплених білків, таких як комплемент-регуляторні білки CD55 і CD59, що є фундаментальними в патофізіології ПНГ [2]. Втрата комплемент-регулятора білків робить еритроцити при ПНГ сприйнятливими як до внутрішньосудинного гемолізу, так і до інших пов'язаних проявів. Тривалий, стійкий і пароксизмальний гострий внутрішньосудинний гемоліз часто призводить до втрати заліза, що супроводжується виведенням гемоглобіну та гемосидерину із сечею, що в кінцевому підсумку зумовлює дефіцит заліза [3–5]. Тому пацієнти, особливо з класичним типом ПНГ, схильні до дефіциту заліза [6]. Дослідження поширеності та характеристик дефіциту заліза при ПНГ тривають.

## МЕТА

Метою дослідження є вивчення поширеності дефіциту заліза у пацієнтів з ПНГ, а також визначення комплексного підходу до лікування анемії при ПНГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це одноцентрове перехресне дослідження пацієнтів з діагнозом ПНГ.

Проаналізовано 10 пацієнтів із встановленим діагнозом ПНГ, серед яких 5 чоловіків та 5 жінок. Вік пацієнтів від 28 до 72 років (у середньому 37,7 року). Проведені загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові; визначення рівнів лактатдегідрогенази (ЛДГ), білірубину, ретикулоцитів;

проба Кумбса тощо) необхідні для підтвердження діагнозу ПНГ (табл. 1).

Діагноз ПНГ встановлено за допомогою проточної цитометрії. Рівень клону нейтрофілів та еритроцитів у середньому становив 46,43% та 92,97% відповідно. Це дослідження проведено в лабораторії «CSD».

Дефіцит заліза визначався як зниження рівня гемоглобіну до <120 г/д і сироваткового феритину — <30 нг/мл.

Показники метаболізму заліза включали рівень феритину та трансферину в сироватці крові, насичення трансферину залізом.

Лабораторні дослідження проведені в лабораторії «ДЛА».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного аналізу встановлено, що у 60% пацієнтів виявлено дефіцит заліза та у 20% — функціональний дефіцит заліза.

У результатах дослідження G. Peng та співавт. виявлено, що поширеність дефіциту заліза в класичному ПНГ була набагато вищою, ніж в інших 2 підгрупах. 87 із 114 (76,3%) пацієнтів з класичним ПНГ мали дефіцит заліза [6].

Заданими А.М. Risitano та співавт. спонтанна втрата заліза із сечею, яка розглядається як гемоглобінурія або гемосидеринурія, є особливою ознакою ПНГ: це досить унікальна обставина, що пацієнти отримують велику кількість переливань

**Таблиця 1.** Лабораторно-діагностичні методи обстеження пацієнтів з ПНГ

Показник	Зміни, характерні при ПНГ
Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою	Зниження рівня гемоглобіну, у 80% осіб — лейкопенія, у 60% — тромбоцитопенія
Ретикулоцити	Ретикулоцитоз
ЛДГ	Підвищення рівня ЛДГ
Білірубін	Підвищення через непрямий білірубін
Проба Кумбса	Негативна пряма та непряма
Креатинін	Підвищений у 20% осіб
Гаптоглобін	Знижений
Загальний аналіз сечі	Гемосидерин у сечі

Таблиця 2. Результати аналізу показників крові у пацієнтів з ПНГ

Пацієнт, вік	Середній об'єм еритроцита (MCV), фл	Концентрація в еритроциті гемоглобіну (МСНС), г/л	Феритин, нг/мл	Трансферин, г/л	Насичення трансферину залізом, %
С., 29 років	80,8	305	3,91	2,56	1,9
Ф., 28 років	100,6	311	10,5	3,26	2,4
Ж., 38 років	99	328	6,69	2,87	3,1
Є., 72 роки	97,2	332	1561	2,16	19,3
П., 30 років	103,6	350	33,9	2,97	22,8
Фр., 28 років	102,6	304	88,1	1,68	17,6
Л., 67 років	96,1	332	4118	1,48	80,1
Н., 49 років	97,9	333	8,77	2,78	2,2
М., 33 роки	100,1	328	65,4	2,63	38
Ш., 41 рік	103,8	335	84,5	3,03	20,1

без розвитку перевантаження залізом. Крім того, у більшості пацієнтів розвивається значний екстравакулярний гемолиз, який призводить до істотних змін у гомеостазі заліза з можливим перевантаженням залізом навіть за відсутності регулярних переливань [7]. Хоча механізми перевантаження залізом при ПНГ при лікуванні анти-C5 необхідно повністю з'ясувати, регулярний моніторинг насичення феритину та трансферину дуже важливий для виявлення пацієнтів з ПНГ, яким може знадобитися терапевтичне хелатування заліза [8].

У результатах проведеного дослідження встановлено, що пацієнти з ПНГ часто та тривало мають дефіцит заліза, який негативно впливає на ефективність лікування ПНГ, тому пацієнти потребують комплексного підходу до терапії, обов'язкової нормалізації залізодефіцитного стану та постійного спостереження в динаміці за рівнем заліза, феритину в плазмі крові, насичення трансферину залізом.

## ВИСНОВКИ

Дефіцит заліза у пацієнтів із ПНГ найчастіше спричинений втратою заліза із сечею внаслідок хронічного внутрішньосудинного гемолізу (гемосидеринурії). Відомо, що при гемосидеринурії втрачається до 20 мг заліза за 24 год, що зумовлює негативний баланс заліза та швидкого виснаження його запасів.

Контроль залізодефіциту при ПНГ потребує комплексного підходу до лікування з обов'язковим залученням парентеральних препаратів заліза для підвищення ефективності транспортування та депонування заліза, так само як відновлення кількості еритроцитів у плазмі крові та насичення їх гемоглобіном.

За обставин неможливості наразі повного вилікування від ПНГ важливим є постійний контроль залізодефіциту, анемії та вчасного втручання щодо корекції дефіцитних станів, зокрема залізодефіцитного стану.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- DeZern, A. E., & Brodsky, R. A. (2015). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29(3), 479–494. doi: 10.1016/j.hoc.2015.01.005.
- Nagarajan, S., Brodsky, R. A., Young, N. S., & Medof, M. E. (1995). Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of aplastic anemia. *Blood*, 86(12), 4656–4661.
- Кеохан, Е. М. (2015). *Клінічні застосування та принципи гематології Родака: Внутрішні дефекти, що призводять до підвищеного руйнування еритроцитів (5-те вид.)*. Сент-Луїс, Міссурі: Сондерс.
- Rother, R. P., Bell, L., Hillmen, P., & Gladwin, M. T. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*, 293(13), 1653–1662. doi: 10.1001/jama.293.13.1653.
- Braunstein, E. M. (2022). *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency*. Retrieved from: www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/anemias-caused-by-hemolysis/glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency.
- Peng, G., Yang, W., Jing, L., Zhang, L., Li, Y., Ye, L., ... Zhang, F. (2018). Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China. *Medical Science Monitor*, 24, 7256–7263. doi: 10.12659/MSM.910614.
- Risitano, A. M., Imbricco, M., Marando, L., Seneca, E., Soscia, E., Malcovati, L., ... Matarazzo, M. (2012). From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on eculizumab

by magnetic resonance imaging. *British Journal of Haematology*, 158(3), 415–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09145.x.

8. Hillmen, P. T. (2008). The role of complement inhibition in PNH. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 1, 116–123. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.116.

## Iron-deficient state of patients with a clone of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

O. Kamabeda<sup>1,2</sup>, N. Huk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>ARENIA Exploratory Medicine LLC, Kyiv, Ukraine

**Resume.** As part of the analysis of the prevalence of iron deficiency in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a descriptive comparative study was conducted among 10 patients with PNH and the results of their general clinical and biochemical blood tests.

**Objective.** Studying the prevalence of iron deficiency in patients with PNH and to determine a comprehensive approach to the treatment of anemia for patients with PNH.

**Materials and methods.** For the study, 10 patients with a diagnosis of PNH and an existing PNH clone established by peripheral blood flow cytometry were selected. We analyzed the results of complete blood count, biochemical blood count, blood test for ferritin, transferrin, and transferrin iron saturation to determine the presence of iron deficiency or other causes of patients anemia. The available data were analyzed by descriptive research and comparison.

**Results.** It was determined that 60% of patients with PNH have iron deficiency, and only 20% have functional iron deficiency. The mechanisms of iron deficiency in patients with PNH are still being studied. However, the approach to treatment in such patients should be comprehensively focused on rapid parenteral restoration of serum iron and prevention of the development of deficiency anemia.

**Conclusions.** Iron deficiency for patients with PNH is most often caused by urinary iron loss due to chronic intravascular hemolysis (hemosiderinuria). As known, hemosiderinuria results the loss of up to 20 mg of iron per 24 hours, which leads to a negative iron balance and rapid depletion of iron stores. This requires a comprehensive approach to the treatment of iron deficiency in such patients.

**Key words:** paroxysmal hemoglobinuria; iron deficiency; PNHclone; erythrocytes; hemolysis.

Адреса для листування:

Гук Наталя  
01135, м. Київ, вул. Чорновола, 12  
E-mail: natasha.guk61@gmail.com

Correspondence:

Natalia Huk  
12 st. Chornovola, Kyiv, 01135  
E-mail: natasha.guk61@gmail.com