

рекомендациям ICCS с пределом чувствительности $\geq 0,01\%$ GPI/FLAER дефицитных клеток.

Результаты

Медиана возраста обследованных пациентов составила 48 лет (20-78), соотношение мужчин и женщин 1:1,3. В 9 случаях поводом для обследования были тромбозы, в трех случаях они сочетались с цитопенией, а в одном случае – с цитопенией и неиммунным гемолизом. 42 пациента (82%) были обследованы только в связи с неуточненной цитопенией. ПНГ-клоны были выявлены у 14 пациентов (27%). У 9 пациентов величина клона на гранулоцитах и моноцитах превышала 10%. Медиана размера клона на гранулоцитах составила 72% (интерквартильный размах 0,07-94), моноцитах 75% (0,07-93), эритроцитах 15% (0-30). Величина клона на гранулоцитах имела положительную корреляционную связь средней силы с активностью ЛДГ ($r_s=0,6$). В двух случаях была верифицирована апластическая анемия, в трех МДС, в одном гистологические изменения были подозрительны в отношении лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов. У двух пациентов выявлена классическая ПНГ. В остальных шести случаях данные о завершении обследования не представлены.

Относительный риск (RR) выявления ПНГ у пациентов с тромбозами составил 0,36 (95% ДИ 0,05-2,4), а при цитопении 2,78 (95% ДИ 0,42-18,66) ($p>0,05$).

Заключение

Несмотря на небольшую выборку пациентов и использование ограниченного набора клинических показаний (тромбозы, неиммунный гемолиз, цитопения), у 27% обследованных, среди которых преобладали пациенты с необъяснимыми цитопениями, был выявлен ПНГ-клон. Вероятно, эффективность диагностики в данном случае повышало участие в направлении на обследование гематолога, когда другие причины цитопений, например, дефицит фолиевой кислоты и витамина B12 были исключены. Скрининг на ПНГ в случае цитопении был более информативным, чем при тромбозах, что можно объяснить редкостью событий, что требует проведения крупных проспективных исследований.

Ключевые слова

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, проточная цитометрия, скрининг.

Soluble transferrin receptors and other markers of iron metabolism in patients with multiple blood transfusions. Russian multicenter prospective observational study

Vsevolod G. Potapenko ^{1,11}, Yulia V. Zabutova ¹, Natalia A. Kotova ¹, Valeria V. Kozyro ¹, Alina Y. Zavyalova ¹, Olga V. Nebelitskaya ¹, Irina A. Samorodova ¹, Irina V. Kholopova ⁷, Natalia V. Skorobogatova ¹, Nina N. Petrova ¹, Olga P. Mironova ¹, Natalia Y. Chernoochkaya ¹, Sergey Y. Simeniv ⁹, Alexander V. Serkov ¹, Ksenia A. Skoryukova ¹, Ekaterina A. Ukrainchenko ², Oksana E. Ochirova ³, Yana S. Onikiychuk ⁴, Alina S. Chuprakova ⁴, Angelika F. Rakhmani ⁵, Alexander N. Levanov ⁶, Sergey V. Lapin ⁷, Margarita Y. Pervakova ⁷, Elena A. Surkova ⁷, Tatiana V. Blinova ⁷, Irina A. Dubina ⁷, Tatiana V. Shelekhova ⁶, Tatiana V. Fedorenko ¹, Vasily A. Shuvaev ^{8,10}, Nadezhda V. Medvedeva ¹

¹ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia; ² City Clinical Hospital No. 17, St. Petersburg, Russia; ³ N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia; ⁴ Central City Clinical Hospital, Kalinigrad, Russia; ⁵ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; ⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; ⁷ Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ⁸ A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center - branch of the NMRC of Radiology, Obninsk, Russia; ⁹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ¹⁰ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; ¹¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Vsevolod G. Potapenko, phone: +7 (905) 284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Introduction

Iron overload syndrome is a complex of symptoms associated with excessive iron accumulation. Ferritin is the main marker of iron overload, but also an important marker of an inflammatory process in the body and even mild inflammation can change its concentration. Therefore, more specific markers, such as soluble transferrin receptor (sTfR) and glycosylated ferritin (GF) should be considered. Elevated total ferritin concentration in inflammation is explained by the release of non-glycosylated tissue-type fraction of ferritin into the blood while glycosylated form ferritin retains its stability. It is believed that inflammation does not affect sTfR levels.

Purpose

The purpose of this study was to characterize and analyze the levels of soluble transferrin receptor, glycosylated ferritin,

and other iron metabolism markers in patients with blood malignancies and iron overload.

Materials and methods

A prospective observational multicenter study was performed. Inclusion criteria: age ≥ 18 years, total blood ferritin >2000 ng/mL and >1 year of monthly blood transfusions. Exclusion criteria: patient's wish to withdraw from the study, any reasons and conditions the patient's physician considers valid to remove the patient from the study. The study participants were divided in two groups: those who receive chelation therapy (deferasirox) and those who do not. In each group inflammation and iron overload markers – transferrin, serum iron, sTfR, total and glycosylated ferritin, C-reactive protein and albumin – were analyzed. For some patients repeated blood tests were taken. In order to distinguish deviations in the laboratory findings for patients with and without chelation therapy, pair approach was used.

Qualitative indicator analysis (concentration increase/decrease) was performed.

Results

The study enrolled 44 patients – 15 males and 29 females with a median age of 63.5 (20–92) years. A total of 93 measurements were taken: 57 in chelation (median 2 per patient, range 1-15) and 36 in non-chelation (median 1, range 1-5) group. All patients had blood malignancies, each group included 22 patients. Median age in groups with and without chelation was 62.6 (67-89) and 66 (23-92), duration of transfusions 63±60 and 25±16 months respectively. The difference is not statistically significant. Duration of chelation therapy was 19±15 months. Patients in the non-chelation group showed higher concentrations of inflammation markers in absence of acute infection. C-reactive protein was higher and albumin was lower when compared to the deferasirox group. However, transferrin and ferritin (total and glycosylated form) showed higher levels in the chelation group. Profiles are summarized in Table 1. A total of 27 and 7 paired measurements were obtained in chelation and non-chelation group respectively. The median interval between paired analyses was 2 (1-8) months. No consistent pattern has been identified in either group. The correlation analysis in the non-chelation group has revealed a correlation between two inflammatory markers: the higher was the C-reactive protein, the lower was the albumin ($r=-0.46$, $p<0.01$). The duration of blood transfusions had no impact

on the ferritin (total) and sTfR. The iron and ferritin glycosylation levels directly correlated with the duration of transfusions (both: $r=0.35$, $p<0.05$). This may be indicative of a more favorable disease course, longer transfusions period and bigger iron overload. In the chelation group ferritin concentration (total and the glycosylated form) was associated with longer transfusions: $r=0.35$, $r=0.53$, $p<0,01$ respectively. This may be indicative of a more favorable disease course, longer transfusions and iron overload. In contrast, sTfR was inversely related to the duration of chelation therapy, levels of transferrin, iron and ferritin (total and the glycosylated form): $r=0.3$, $r=0.4$, $r=0.45$, $r=0.44$, $p<0.05$ respectively. In other words, the longer chelation therapy continued, the more sTfR concentration increased, which may indirectly point to the less severe iron overload. Though ranges of sTfR are within the normal values.

Conclusions

In patients with blood malignancies even a minimal inflammation makes it difficult to assess iron metabolism using traditional markers. Concentration of soluble transferrin receptors is less affected by inflammation and could be considered as a potential marker of iron overload and chelation efficacy.

Keywords

Ferritin, soluble transferrin receptors, glycosylated ferritin, iron overload.

Table 1. Biochemical profiles of patients after multiple blood transfusions

Marker	Normal	Chelation therapy	
		Absent	Conducted
Soluble transferrin receptors, mg/l*	0.62-1.5	0.79 ± 0.95	0.72 ± 1.18
Ferritin, total, ng/ml	To 310	3412± 3642.2	3509.6± 1724.5
glycosylated, ng/ml	-	2081.33 ± 1886.4	2706.5± 1480.2
glycosylated, %	78.3-87.1	64.7±17.3	75.26 ± 18.2
C-reactive protein, mg/l	0-5	31.9± 48.4	15.1± 32.3
Albumin, g/l	35-50	34.7± 5.5	37±6.4
Transferrin, g/l	2-3.6	1.7±4.6	1.9±7
Iron, mcml/l	12.5-32.5	29.18 ± 11.55	45.87 ± 21.76

*The difference is not statistically significant

Растворимые рецепторы трансферрина и другие показатели обмена железа после множественных гемотрансфузий: российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование

Всеволод Г. Потапенко^{1,11}, Юлия В. Забутова¹, Наталья А. Котова¹, Валерия В. Козыро¹, Алина Ю. Завьялова¹, Ольга В. Небелицкая¹, Ирина А. Самородова¹, Ирина В. Холопова⁷, Наталья В. Скоробогатова¹, Нина Н. Петрова¹, Ольга П. Миронова¹, Наталья Ю. Черноокая¹, Сергей Я. Сименив⁹, Александр В. Серков¹, Ксения А. Скорюкова¹, Екатерина А. Украинченко², Оксана Е. Очирова³, Яна С. Оникийчук⁴, Алина С. Чупракова⁴, Анжелика Ф. Рахмани⁵, Александр Н. Леванов⁶, Сергей В. Лапин⁷, Маргарита Ю. Первакова⁷, Елена А. Суркова⁷, Татьяна В. Блинова⁷, Ирина А. Дубина⁷, Татьяна В. Шелехова⁶, Татьяна В. Федоренко¹, Василий А. Шуваев^{8,10}, Надежда В. Медведева¹

¹ Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; ² Городская клиническая больница №17, Санкт-Петербург, Россия; ³ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, Улан-Удэ, Россия; ⁴ Центральная городская клиническая больница, Калининград, Россия; ⁵ Городская Клиническая Больница имени С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; ⁶ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия;

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁸ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии», Обнинск, Россия; ⁹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ¹¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Синдром перегрузки железом – это комплекс симптомов избыточного накопления железа в организме. В качестве основного маркера используют ферритин, однако его концентрация зависит и от других причин, в первую очередь воспаления. Необходим поиск более специфичных показателей, которыми могут быть концентрация растворимых рецепторов трансферрина (РРТ) и гликозилированного ферритина (ГФ). Считается, что при воспалении общая концентрация ферритина увеличивается за счет поступления в кровь тканевой, негликозилированной формы, а количество ГФ более постоянно.

Цель

Охарактеризовать и проанализировать изменения концентрации растворимых рецепторов трансферрина, гликозилированного ферритина и других маркеров обмена железа у пациентов с гемобластозами после множественных гемотрансфузий.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Критерии включения: возраст старше 18 лет, концентрация общего ферритина крови более 2000 нг/мл и длительности ежемесячных гемотрансфузий более 1 года. Критерии исключения – желание пациента выйти из исследования, любые причины и состояния, которые, по мнению врача-исследователя, могут препятствовать участию пациента. Пациенты были разделены на две группы: получающие хелаторы (деферазирокс) и без железоснижающей терапии. Проанализированы сывороточные концентрации показателей обмена железа (трансферрин, железо, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин общий и гликозилированный) и маркеров воспаления (С-реактивный белок, альбумин) в каждой группе. У части пациентов выполнялись повторные анализы крови. Для выявления изменений в лабораторных показателях на фоне приёма хелаторов и без него сформированы пары. Показатели оценивались по качественному признаку: увеличению или уменьшению концентрации.

Результаты

В исследование включено 44 пациента, 15 мужчин и 29 женщин, медиана возраста 63.5 (20-92) года. Всего было выполнено 93 измерения: в группе с хелатирующей терапией 57, медиана 2 (1-15) измерения на каждого больного; в группе без хелаторов – 36, медиана 1 (1-5) измерений на каждого. Длительность трансфузий составляла, соответственно, 63±60 и 25±16 месяцев (различие недостоверно). Длительность хелатирующей терапии была – 19±15 месяцев. В группе пациентов без хелатирующей терапии концентрация маркеров воспаления без признаков острого инфекционного процесса оказалась выше. Так уровень С-реактивного белка был

выше, а альбумина ниже, чем в группе принимавших деферазирокс. Исключение составили трансферрин и ферритин (общий и гликозилированный), концентрация которых была выше в группе приема деферазирокса (см. табл. 1). В группах пациентов с применением хелаторов и без них получено 27 и 7 парных измерений, соответственно. Медиана интервала между анализами в паре составила 2 (1-8) месяца. При анализе всех результатов закономерности в обеих группах не выявлены. По данным корреляционного анализа в группе без хелации обнаружена взаимосвязь воспалительных маркеров: чем выше концентрация С-реактивного белка, тем ниже альбумина ($r=-0.46$, $p<0,01$). Влияния периода переливаний крови на концентрации ферритина (общую) и РРТ не обнаружено. Выявлена прямая зависимость между длительностью трансфузий и концентрацией железа, а также степенью гликозилирования ферритина ($r=0.35$, $p<0,05$), что может говорить о менее агрессивном течении основного заболевания и длительным периодом дожития и переливаний. В группе с хелацией наблюдалось повышение концентрации ферритина (общего и гликозилированного) при увеличении времени переливания крови: $r=0.35$, $r=0.53$, $p<0,01$ соответственно. Это может свидетельствовать о более благоприятном течении гемобластоза, длительном периоде гемотрансфузий и большей перегрузке железом. Напротив, концентрация РРТ находилась в обратной зависимости от длительности хелации, концентрации трансферрина, железа и ферритина (общего и гликозилированного): $r=0.3$, $r=0.4$, $r=0.45$, $r=0.44$, $p<0.05$. То есть, чем дольше продолжался приём железоснижающих препаратов, тем больше повышалась концентрация РРТ, что косвенно может свидетельствовать об уменьшении перегрузки. Хотя изменения находятся в пределах нормальных значений.

Выводы

При гемобластозах даже минимальное воспаление затрудняет оценку обмена железа с помощью традиционных маркеров. Растворимые рецепторы трансферрина в меньшей степени зависят от воспаления, поэтому относятся к перспективным маркерам перегрузки железом и эффективности хелатирующей терапии.

Ключевые слова

Ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, гликозилированный ферритин, перегрузка железом.