

Г.С. Овсянникова¹, Г.В. Терещенко¹, Д.И. Ибрагимова¹, Г.А. Новичкова¹,
А.М. Митрофанова¹, Н.С. Сметанина^{1,2}

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ С ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ АНЕМИЯМИ

¹ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, ²ФГБУ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

Накопление избытка железа в органах и тканях является основной причиной развития осложнений при заболеваниях, требующих проведения регулярных заместительных трансфузий эритроцитной массы (ЭМ). Для выбора адекватной дозы хелаторной терапии необходима всесторонняя оценка степени перегрузки железом. Существует несколько методик, позволяющих оценить запасы железа в организме – определение концентрации ферритина сыворотки (ФС), биопсия печени с последующим гистохимическим исследованием, МРТ в режиме T2* печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза. Цель настоящей работы – оценить степень накопления железа в печени, миокарде, поджелудочной железе и гипофизе у пациентов различного возраста с трансфузионно-зависимыми врожденными анемиями – анемией Даймонда–Блекфена (АДБ) и врожденной дизэритропоэтической анемией (ВДА) и провести анализ адекватности проводимой хелаторной терапии. В исследование было включено 5 пациентов с АДБ (один мальчик, 4 девочки) в возрасте от 8 до 24 лет, 4 пациента с ВДА (2 мальчика, 2 девочки) в возрасте от 2,5 до 9 лет. Все пациенты находились на регулярных заместительных трансфузиях ЭМ с 0–4 месяцев жизни. Интервал между трансфузиями составлял от 4 до 6 недель при концентрации гемоглобина до трансфузии 75–80 г/л. До включения в исследование 2 пациента с ВДА не получали хелаторную терапию. Всем детям проведено исследование содержания ФС и растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) в сыворотке крови, МРТ в режиме T2* гипофиза, миокарда, печени, поджелудочной железы. Для оценки степени фиброза и гемосидероза печени проводили чрезкожную пункционную биопсию печени с последующим гистологическим и гистохимическим исследованием биоптата. При анализе полученных результатов мы отметили значительное различие в степени накопления железа в органах среди обследованных пациентов. У всех пациентов была выявлена тенденция с возрастом накапливать больше железа в миокарде, поджелудочной железе и гипофизе. Мы выявили прямую корреляционную связь между накоплением железа в печени и в поджелудочной железе ($r=0,25$), при этом накопление железа в печени происходит быстрее, чем в поджелудочной железе, что ранее было отмечено для пациентов с трансфузионно-зависимой β -талассемией. Также отмечена прямая корреляционная связь между накоплением железа в поджелудочной железе и в гипофизе ($r=0,35$). Сравнивая группу пациентов с ВДА и АДБ, мы обнаружили слабую отрицательную корреляцию для первой группы ($r=-0,3$) и сильную положительную корреляцию ($r=0,53$) – для второй, между ФС и LIC (liver iron concentration), что подтверждает тот факт, что при неэффективном эритропоэзе ФС не всегда адекватно отражает степень перегрузки организма железом. Таким образом, необходимо проводить оценку накопления железа не только на основании исследования ФС, но и в отдельных органах, как перед первым назначением хелаторной терапии, так и в динамике, с целью своевременной коррекции дозового режима, что в свою очередь позволит сохранить нормальную функцию не только печени и миокарда, но и эндокринных органов.

Ключевые слова: анемия Даймонда–Блекфена, врожденная дизэритропоэтическая анемия, перегрузка железом, МРТ-диагностика.

Контактная информация:

Сметанина Наталия Сергеевна – д.м.н., проф., зав. отд. оптимизации лечения гематологических заболеваний Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ; проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-6581, доб. 1305,
E-mail: nataliya.smetanina@fccho-moscow.ru
Статья поступила 22.03.16,
принята к печати 31.05.16.

Contact Information:

Smetanina Natalia Sergeevna – MD., prof., Head of Hematological Diseases Treatment Optimization Department, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; prof. of Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, GSP-7, Moscow, Samora Machel str., 1
Tel.: (495) 287-6581, ext. 1305,
E-mail: nataliya.smetanina@fccho-moscow.ru
Received on Mar. 22, 2016,
submitted for publication on May. 31, 2016.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF IRON OVERLOAD IN CHILDREN WITH TRANSFUSION-DEPENDENT CONGENITAL ANEMIA

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The accumulation of excess iron in organs and tissues is a major cause of complications in diseases that require regular substitutive transfusions of packed red blood cells (RBC). The choice of chelation therapy appropriate dose requires a comprehensive assessment of iron overload degree. There are several ways to measure iron reserve in the body – determination of serum ferritin (FS) concentration, liver biopsy followed by histochemical research, MRI in T2* mode of liver, myocardium, pancreas and hypophysis. Objective of this research – to assess the degree of iron accumulation in liver, myocardium, pancreas and hypophysis in patients of different ages with transfusion-dependent congenital anemia – Diamond-Blackfan anemia (DBA) and congenital dyserythropoietic anemia (CDA), and to analyze the ongoing chelation therapy adequacy. The study included 5 patients with DBA (1 boy, 4 girls) aged from 8 to 24 years and 4 patients with CDA (2 boys, 2 girls) aged from 2,5 to 9 years. All patients were on regular substitutive RBC transfusions from 0–4 months age. The interval between transfusions ranged from 4 to 6 weeks at a hemoglobin concentration 75–80 g/l before transfusion. Prior to inclusion in the study 2 patients with DBA did not receive chelation therapy. All children underwent study of FS concentration and soluble transferrin receptor (sTfR) in blood serum, T2* mode MRI of hypophysis, myocardium, liver and pancreas. To assess the degree of liver fibrosis and hemosiderosis percutaneous needle biopsy of the liver with subsequent histological and histochemical biopsy sample study was performed. Analysis revealed significant difference in the iron accumulation degree in organs among patients studied. All patients had a tendency to accumulate more iron in the myocardium, pancreas and hypophysis with age. The study revealed a direct correlation between iron accumulation in liver and pancreas ($r=0,25$), and iron accumulation in liver goes faster than in the pancreas, as noted previously in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. Direct correlation between iron accumulation in pancreas and hypophysis ($r=0,35$) was noted. Comparison of patients groups with DBA and CDA revealed a weak negative correlation for the first group ($r=-0,3$), and a strong positive correlation ($r=0,53$) for the second, between FS and LIC (liver iron concentration), that confirms the fact that the ineffective erythropoiesis FS does not always adequately reflect the iron overload degree. Thus, it is necessary to evaluate iron accumulation not only by FS study, but also in specific organs, as prior to the first appointment chelation therapy so in dynamics, for timely correction of the dose regime, that will maintain liver, myocardium and endocrine organs normal functions.

Keywords: *Diamond-Blackfan anemia, congenital dyserythropoietic anemia, iron overload, MRI diagnostics.*

Накопление избытка железа в органах и тканях является основной причиной развития осложнений при заболеваниях, требующих проведения регулярных заместительных трансфузий эритроцитарной массы (ЭМ) [1]. Человеческий организм хорошо адаптирован к накоплению железа извне при железодефицитных состояниях, или при анемии, а также к снижению утилизации железа из макрофагальной системы при воспалении. Однако не существует универсального механизма для выведения избыточного железа. Формирующаяся перегрузка железом при регулярных трансфузиях без сопроводительной хелаторной терапии, приводит к повреждению жизненно важных органов [2]. Опубликованы данные, что в зависимости от вида врожденной анемии отмечается тенденция к накоплению железа в разных органах в различной степени выраженности. При сравнении содержания железа в печени (LIC, liver iron concentration) у паци-

ентов с анемией Даймонда–Блекфена (АДБ) и пациентов с большой формой β -талассемии в первой группе был выявлен достоверно ($p<0,0001$) более высокий показатель LIC [3].

АДБ – это одна из редких групп врожденной аплазии кроветворения (встречаемость 5–10 на 1 000 000 рожденных живыми детей), характеризующаяся снижением количества эритроидных предшественников, гаплонедостаточностью различных субъединиц рибосом, наличием в некоторых случаях пороков развития и предрасположенностью к злокачественным заболеваниям. Первой линией терапии в настоящее время являются глюкокортикостероиды (ГКС). Первичный гематологический ответ достигается примерно в 60–70% случаев, однако менее половины пациентов сохраняют его длительный период. Большинство пациентов получают регулярные заместительные трансфузии ЭМ [4, 5]. За последнее десятилетие стало очевидным, что

качество жизни пациентов выражено страдает за счет осложнений от посттрансфузионной перегрузки организма железом. Общая выживаемость пациентов с АДБ до возраста старше 40 лет – 75%: 100% для пациентов с длительной ремиссией, 86% для тех, кто на терапии ГКС, и 57% для трансфузионно-зависимых пациентов. Таким образом, имеет место статистически значимая разница в продолжительности жизни пациентов на терапии ГКС по сравнению с пациентами, получающими регулярную заместительную терапию [6]. По данным Американского регистра, около 23% всех смертей вызвано осложнениями от перегрузки организма железом [6]. Среди пациентов с АДБ, по сравнению с больными с большой формой β -талассемии, выше встречаемость таких осложнений со стороны эндокринной системы, как гипогонадизм, гипотиреозидизм, гипопаратиреозидизм, а также со стороны сердечно-сосудистой системы в виде кардиопатии [3]. Известно, что избыток железа в организме приводит к образованию реактивной формы кислорода (РФК), которая вызывает повреждение ДНК, что способствует гибели клеток, либо развитию новообразований [7]. Существует другой механизм, запускающий канцерогенез – это активация транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би», nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) посредством РФК, имеющая антиапоптотический эффект [8]. Учитывая уже имеющуюся предрасположенность у пациентов с АДБ к злокачественным заболеваниям, эти данные повышают необходимость своевременного назначения хелаторной терапии.

В настоящий момент опубликовано мало исследований о перегрузке организма железом при врожденных дизэритропоэтических анемиях (ВДА) в виду их редкой встречаемости. ВДА – это группа наследственных анемий, характеризующаяся неэффективностью эритропоэза, специфической морфологией предшественников эритроцитов в костном мозге [9]. У пациентов с ВДА наблюдается повышенное накопление железа в макрофагах, также характерно появление большого количества сидеробластов, вследствие чего метод определения оценки запасов организма железа с помощью исследования концентрации ферритина сыворотки (ФС) не показателен у данной группы пациентов.

Для выбора адекватной хелаторной терапии необходима всесторонняя оценка степени перегрузки железом. Существует несколько методик определения накопления железа в организме. Наиболее доступный и рутинный способ – это определение концентрации ФС. Этот показатель используют для мониторинга запасов железа и для принятия решения о начале хелаторной терапии. Существует прямая зависимость содержания ФС и продолжительности жизни больных с большой формой β -талассемии [10, 11]. Однако, как уже говорилось выше, дан-

ный метод недостаточно показателен и не отражает картину перегрузки железа в отдельных органах, он также неспецифичен, ряд факторов, таких как воспаление, заболевания печени, могут влиять на концентрацию ФС. Золотым стандартом оценки содержания железа в печени (liver iron concentration – LIC) является биопсия печени [12]. Однако недостаточный размер биоптата (менее 1 мг сухого веса, менее 4 мг влажного веса или менее 2,5 см длины) или неравномерное распределение паренхимы печени, особенно при наличии фиброза/цирроза, могут привести к неадекватному (заниженному) результату исследования [13]. Наиболее безопасным за счет неинвазивности и достаточно точным методом является магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T2*, которая позволяет оценить накопление железа в различных органах, прежде всего в печени [14, 15] и миокарде [16–18].

Цель настоящей работы – оценить степень накопления железа в печени, миокарде, поджелудочной железе и гипофизе у пациентов различного возраста с трансфузионно-зависимыми врожденными анемиями – АДБ и ВДА и провести анализ адекватности проводимой хелаторной терапии.

Материалы и методы исследования

После одобрения Локальным этическим комитетом ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ» в исследование были включены 5 пациентов с АДБ (один мальчик, 4 девочки) в возрасте от 8 до 24 лет, 4 пациента с ВДА (2 мальчика, 2 девочки) в возрасте от 2,5 до 9 лет. Все пациенты находились на регулярных заместительных трансфузиях ЭМ. Возраст начала трансфузий – от 0 до 4 месяцев. Интервал между трансфузиями составлял от 4 до 6 недель при концентрации гемоглобина до трансфузии 75–80 г/л. Данные о хелаторной терапии, проводимой пациентам, включенным в исследование, представлены в табл. 1. Одна пациентка (№ 3) с АДБ имела медикаментозную ремиссию в течение 6 лет, однако последние 8 лет сохранялась трансфузионная зависимость с интервалом от 4 до 6 недель.

До включения в исследование 2 пациента с ВДА не получали хелаторную терапию (№ 8, № 9). Своевременное начало хелаторной терапии было отмечено у 4 пациентов (№ 1, № 2, № 3, № 6). В 3 случаях хелаторная терапия была инициирована при ФС значительно выше 1000 мкг/л в возрасте старше 3 лет препаратом деферазирокс в дозе 20–25 мг/кг/сут, в 2 случаях (№ 5, № 7) хелаторная терапия была нерегулярной или в недостаточной дозе.

Всем детям проведено исследование содержания ФС и растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) в сыворотке крови, МРТ в режиме T2* гипофиза, миокарда, печени, поджелудочной железы на томографе GESigna 1,5 T («Дженерал Электрик», США), мощностью 1,5 T, 2 пациентам под общей анестезией. Концентрацию железа в веществе печени

Характеристика пациентов

Нозологическая группа	Пациент №	Пол	Возраст, годы	ФС, мкг/л	рТФР, мг/л	Хелаторная терапия
АДБ	1	М	8	1525	0,2	ДФХ 20 мг/кг в сутки с 2 лет, регулярно
	2	Ж	24	1050	0,1	ДФО 40 мг/кг в сутки с 2 лет подкожно 5 дней в неделю, ДФР 75 мг/кг в сутки ежедневно, регулярно. С 14 лет ДФО 100 мг/кг/сут непрерывной инфузией курсами по 10 дней в квартал на фоне продолжающегося в прежней дозе ДФР
	3	Ж	17	2022	0,1	До 9 лет не получала (с 3 лет до 9 лет – медикаментозная ремиссия), с 9 лет ДФХ 20 мг/кг в сутки, через 2 месяца – токсический гепатит, далее ДФО 40 мг/кг в сутки с 10 лет подкожно. С 16 лет возобновлен ДФХ 20 мг/кг/сут
	4	Ж	20	913	1,6	До 13 лет хелаторную терапию получала нерегулярно. С 13 лет ДФХ 25 мг/кг в сутки регулярно
	5	Ж	8	4259	0,3	ДФХ 20 мг/кг в сутки с 6 лет нерегулярно
ВДА	6	М	9	913	8	ДФХ 20 мг/кг в сутки с 3 лет регулярно
	7	Ж	8	825,6	10,9	ДФХ 20 мг/кг в сутки с 6 лет нерегулярно (с перерывами в 3–6 месяцев)
	8	М	4	1145	4,86	Ранее не получал
	9	Ж	2,5	500	5,87	Ранее не получала

ДФХ – деферазирокс; ДФО – дефероксамин; ДФР – деферипрон.

(LIC) и концентрацию железа в миокарде (Myocardial Iron Concentration – MIC) рассчитывали с помощью специальной программы [19–21].

Критерии степени оценки перегрузки железом представлены в табл. 2. Накопление железа в миокарде оценивали по времени МР-сигнала в режиме T2* и по MIC [17, 18]. Накопление железа в поджелудочной железе (Pancreas iron concentration – PIC) и в гипофизе (Hypophysitis iron concentration – HIC) оценивали по времени МР-сигнала в режиме T2* [22, 23]. Объем гипофиза рассчитывали стандартным методом.

Части пациентов (№ 1, № 5, № 6, № 8, № 9) проведена чрезкожная пункционная биопсия печени с последующим гистологическим и гистохимическим исследованием биоптата. С целью интерпретации результатов использовали методы Метавир (Metavir) и индекс гистологической активности (ИГА), известный под названием Кнодель (Knodell).

Гистологически определенный гемосидероз печени 0–1-й степени соответствует LIC 0,1–2 мг/г с.в., 2-й степени – 2–7 мг/г с.в., 3-й степени – 7–15 мг/г с.в., 4-й степени – более 15 мг/г с.в. [24].

Система баллов Метавир предусматривает использование стадирования и градации (табл. 3). Степень характеризует активность инфекции или уровень воспаления, а стадия (фаза) дает представление о количестве фиброзной ткани или рубцевании. Степени присваивается балл на основе тяжести воспаления – от 0 до 4 баллов (0 – отсутствие воспаления, а 3 или 4 указывают на тяжелое воспаление). Стадии фиброза также присваивается балл от 0 до 4 (0 – отсутствие рубцов; 1 – минимальное рубцевание; 2 – рубцевание

имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды; 3 – мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой; 4 – цирроз или глубокое рубцевание печени).

Метод Кнодель, иногда называемый методом гистологической активности (МГА), заключается в присвоении 4 отдельных баллов, которые вместе составляют единый индекс. Первый компонент индекса (перипортальный и/или мостовидный некроз) изменяется в пределах 0–10. Следующие два компонента (некроз долей печени и портальное воспаление) изменяются от 0 до 4. Комбинация этих трех маркеров указывает на степень воспаления печени (0 – отсутствие воспаления; 1–4 – минимальное воспаление; 5–8 – небольшое воспаление; 9–12 – умеренное воспаление; 13–18 – значительное воспаление). 4-й компонент указывает на степень рубцевания печени и изменяется от 0 (рубцы отсутствуют) до 4 (обширное рубцевание или цирроз).

Результаты

Результаты комплексного обследования пациентов представлены в табл. 4. У всех пациентов отмечено повышение LIC. Среднее значение LIC у пациентов с АДБ 12,44 мг/г с.в. (4–18,6 мг/г с.в.), у пациентов с ВДА – 11,1 мг/г с.в. (8,1–14,9 мг/г с.в.). Среднее значение ФС у пациентов с АДБ – 1953 мкг/л (913–4259 мкг/л), у пациентов с ВДА – 846 мкг/л (500–1145 мкг/л). Наиболее низкое содержание ФС у пациентки с ВДА (№ 9) 2,5 лет при неэффектив-

Оценка степени перегрузки железом

Орган	Показатель	Референтные значения	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
Печень	ЛІС, мг/г с.в.	0,1–2	2–7	7–15	>5
Сердце	T2*, м/с	≥20		10–20	<10
	МІС, мг/г с.в.	<1,16		1,16–2,71	>2,71
Поджелудочная железа	РІС, м/с	>33,3	10–33,3	<2,5–10	
Гипофиз	НІС, м/с	>88,6	<88,6		

Здесь и в табл. 4: ЛІС – Liver Iron Concentration – содержание железа в печени; T2* – скорость МР-сигнала в режиме T2*; МІС – Myocardial Iron Concentration – содержание железа в миокарде, РІС – Pancreas Iron Concentration – содержание железа в поджелудочной железе по скорости МР-сигнала в режиме T2*; НІС – Hypophys Iron Concentration – содержание железа в гипофизе по скорости МР-сигнала в режиме T2*.

Таблица 3

Шкала METAVIR:
стадии гистологической активности

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A3
	2	
3 (выраженные)	0, 1, 2	

ном эритропоэзе (значительно повышено содержание рТФР – 5,87 мг/л при верхней границе референтных значений – 2,5 мг/л). У нее выявлено достаточно высокое накопление железа в печени – ЛІС 12,4 мг/г с.в., гистологическая степень гемосидероза – 3, также перегрузка железом гипофиза – умеренное снижение НІС 78,6 м/с (нормальные значения более 88,6 м/с), при нормальном содержании железа в миокарде и поджелудочной железе.

У пациентки с АДБ (№ 5), начавшей получать хелаторную терапию с 6 лет в нерегулярном режиме, обращает на себя внимание наиболее высокая концентрация ФС, также высокая ЛІС (15,4 мг/г с.в.), гистологически гемосидероз печени 4 степени и наличие высокого гистологического индекса фиброза печени по Метавир, повышенная гистологическая активность по Кноделю – 6. У пациента с ВДА (№ 8), не получавшего хелаторную терапию до проведения обследования, гистологическая степень гемосидероза несколько ниже – 3, ЛІС – 9 мг/г с.в., гистологический индекс фиброза печени по Метавир – 0. Вероятно, такое различие обусловлено возрастом пациентов (соответственно 8 и 4 года).

У всех 9 пациентов, за исключением пациентки № 5, МІС и скорость МР-сигнала в режиме T2* миокарда в пределах нормальных значений. У пациентки № 5 выявлена умеренная степень перегрузки сердца железом (МІС – 1,42 мг/г с.в., T2* – 17 м/с).

У пациентов с АДБ средний показатель РІС – 20,2 м/с (3,9–47,8 м/с). Интересно, что у 4 пациентов, за исключением пациентки № 5,

Таблица 4

Результаты обследования (медиана, минимальное и максимальное значение)

Показатели	Нозологические группы		Референтные значения
	АДБ (n=5)	ВДА (n=4)	
ФС, мкг/л	1953 913–4259	846 500–1145	<250
ЛІС, мг/г с.в.	12,44 4–18,6	11,1 8,1–14,9	<1,8
T2* миокарда, м/с	35,6 17–54,4	46,4 31,8–57,5	>20
МІС, мг/г с.в.	0,6 0,29–1,42	0,42 0,34–0,54	≤0,9
РІС, м/с	20,2 3,9–47,8	37,4 26,8–45,4	>33,3
НІС, м/с	19,8 8,9–33	67 40–78,7	>88,6
Гистологический индекс фиброза печени по Метавир*	1,5 0–3	0,3 0–1	0
Гистологическая степень гемосидероза печени*	3,5 3–4	3 3–3	0

*Биопсия печени проведена 2 пациентам с АДБ, 3 пациентам с ВДА.

которая имеет тяжелую степень перегрузки железом печени и умеренную степень перегрузки железом сердца, выявлена перегрузка железом поджелудочной железы различной степени. Наиболее низкий показатель РИС у пациента № 1, 8 лет (3,9 м/с), что соответствует тяжелой перегрузке железом этого органа и крайне высокому риску нарушения толерантности к глюкозе [14]. Также у него отмечаются высокая гистологическая степень гемосидероза печени – 3 (LIC 15,5 мг/г с.в.), значительное накопление железа в гипофизе – НИС 15,1 м/с, несмотря на то, что он получал регулярную хелаторную терапию деферазироксом в дозе 20 мг/кг в сутки с 2 лет. Данные результаты, возможно, могут указывать на недостаточную дозу хелатора. У пациентов с ВДА среднее значение РИС – 37,4 м/с (26,8–45,4 м/с). Из 4 пациентов с ВДА у одного (№ 8) выявлена легкая степень перегрузки железом поджелудочной железы (РИС 26,8 м/с). Известно, что это пациент до 4 лет не получал хелаторную терапию. Кроме того, у него отмечена умеренная степень перегрузки железом печени (LIC 9 мг/г с.в.), повышено содержание железа в гипофизе (T2* гипофиза – 78,7 м/с).

У всех 5 пациентов с АДБ выявлена перегрузка железа гипофиза – среднее значение НИС – 19,8 м/с (8,9–33 м/с). Пациентка с АДБ (№ 3), 17 лет, получала регулярные заместительные трансфузии до 3 лет с интервалом в 3–4 недели, не получая хелаторную терапию. Далее она находилась в течение 6 лет в медикаментозной ремиссии на ГКС-терапии. С 9 лет была возобновлена трансфузионная терапия с интервалами 4–6 недель, была параллельно начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20 мг/кг в сутки. Отмечалось развитие токсического гепатита, в связи с чем был перерыв в течение полугода, и назначена терапия дефероксамином в дозе 100 мг/кг в сутки внутривенно курсами 1 раз в 4 месяца. У данной пациентки наиболее выраженное накопление железа выявлено в гипофизе с нарушением его функции в виде первичной аменореи и в печени (LIC 18,6 мг/г с.в.), без значимых клинико-лабораторных проявлений. Объем гипофиза у этой пациентки – 55,44 мм³, что является ниже возрастной нормы. При этом наблюдаются легкая степень накопления железа в поджелудочной железе (РИС 23,8 м/с) и нормальные значения содержания железа в сердце. Вероятно, накопление железа в гипофизе произошло значительно раньше проведенного обследования, в возрасте до медикаментозной ремиссии, так как известно, что до пубертата изменения в гипофизе не имеют клинических проявлений. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости проводить хелаторную терапию до нормализации концентрации ФС.

У пациентов с ВДА средний показатель НИС несколько выше, чем у пациентов с АДБ – 67 м/с (40–78,7 м/с), что также доказывает накопление большого количества железа в гипофизе.

Обсуждение

При анализе полученных результатов мы отметили значительное различие в степени накопления железа в органах среди обследованных пациентов. Известно, что неэффективный эритропоэз, сопровождающий большую форму β -талассемии и другие анемии, включая ВДА, приводит к усилению всасывания железа за счет продукции GDF15 и, возможно, других белков (например, TWSG1) эритробластами, подавляющими экспрессию гепсидина [25]. Нормотрансфузионный режим (до трансфузии Hb более 95 г/л; после трансфузии Hb 115–125 г/л) обеспечивает эффективное подавление неэффективного эритропоэза [26]. При отсутствии дефицита железа содержание в сыворотке крови рТФР отражает активность эритропоэза [27]. У всех пациентов с ВДА содержание рТФР было существенно повышено ($7,41 \pm 1,63$ мг/л, верхняя граница референтных значений 2,5 мг/л) ($p < 0,0001$) в результате несвоевременных заместительных трансфузий ЭМ, за счет сохранения высокой активности собственного неэффективного эритропоэза, что в свою очередь сопровождалось увеличением размеров селезенки.

У всех пациентов была выявлена тенденция с возрастом накапливать больше железа в миокарде, поджелудочной железе и гипофизе (рис. 2), что не противоречит ранее опубликованным данным [28]. Мы выявили прямую корреляционную связь между накоплением железа в печени и в поджелудочной железе ($r=0,25$), при этом накопление железа в печени происходит быстрее, чем в поджелудочной железе (рис. 3), что ранее было отмечено для пациентов с трансфузионно-зависимой β -талассемией. Также отмечена прямая корреляционная связь между накоплением железа в поджелудочной железе и в гипофизе ($r=0,35$) (рис. 4). Все пациенты имели перегрузку железа в гипофизе различной степени, у 5 из них отмечено допустимое содержание железа в поджелудочной железе. Подобное распределе-

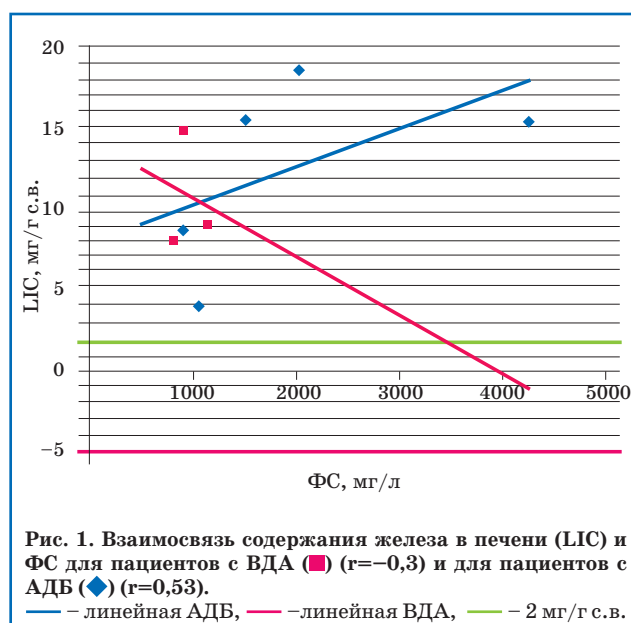


Рис. 1. Взаимосвязь содержания железа в печени (LIC) и ФС для пациентов с ВДА (■) ($r=-0,3$) и для пациентов с АДБ (◆) ($r=0,53$).

— линейная АДБ, — линейная ВДА, — 2 мг/г с.в.

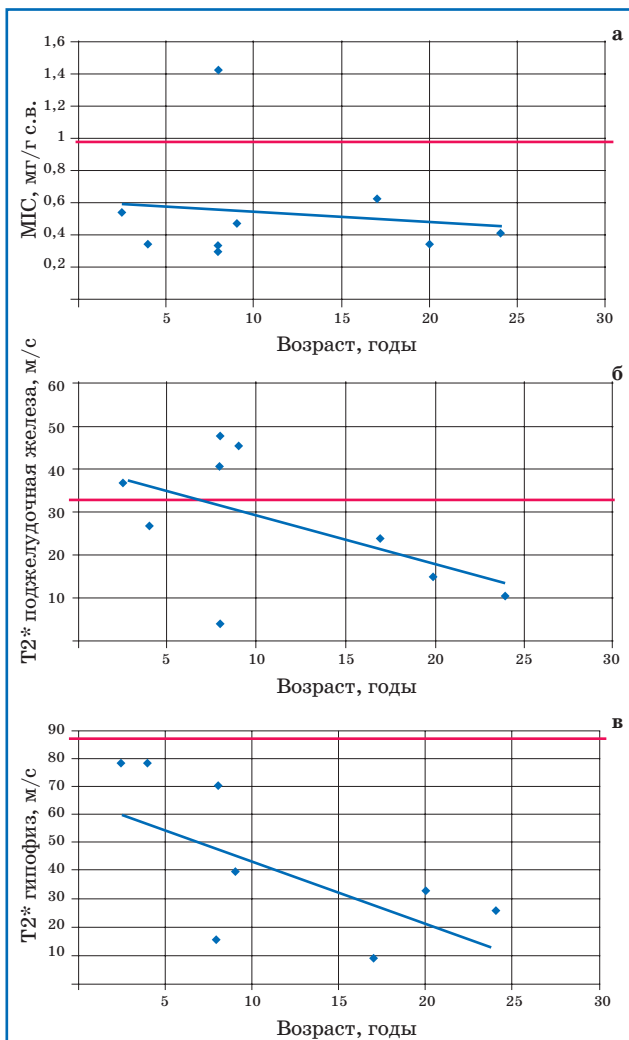


Рис. 2. Накопление железа в миокарде (а), поджелудочной железе (б) и гипофизе (в) в зависимости от возраста больного.
 а – МИС ($r=-0,13$), — 0,9 мг/г с.в. верхняя граница референтных значений; б – PIS по изменению времени МР-сигнала ($T2^*$) ($r=-0,53$), — 33,3 м/с нижняя граница референтных значений; в – НИС по изменению времени МР-сигнала ($T2^*$) ($r=-0,58$), — нижняя граница референтных значений.

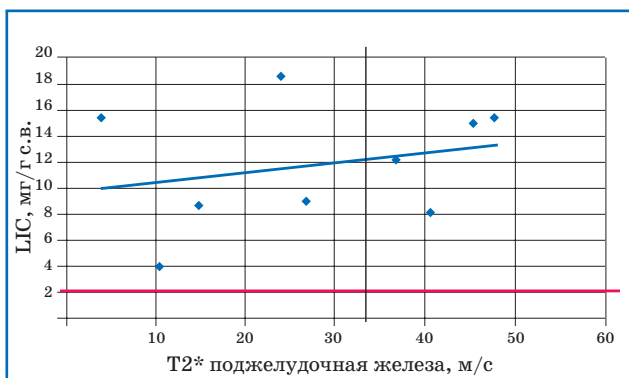


Рис. 3. Взаимосвязь PIS и LIC ($r=0,25$).
 Цветные линии показывают границы референтных значений: — нижняя граница для $T2^*$ поджелудочной железы – 33,3 м/с; — верхняя граница для LIC – 2 мг/г с.в.; — значения для каждого исследованного пациента; верхний левый квадрант содержит индивидуальные значения пациентов, имеющих перегрузку железом только в печени ($n=5$), в правом верхнем квадранте – пациенты, которые имели накопление железа различной степени как в печени, так и в поджелудочной железе ($n=4$); все пациенты имели перегрузку железом гипофиза.

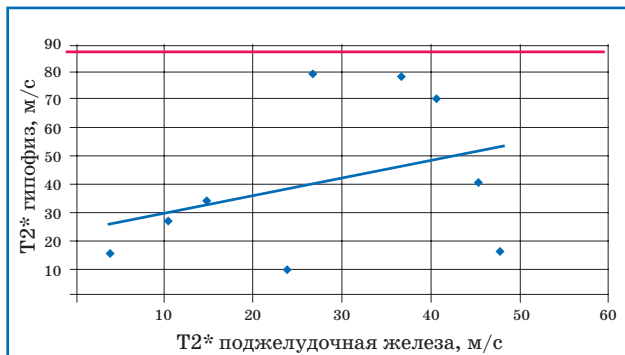


Рис. 4. Взаимосвязь PIS и НИС ($r=0,35$).
 Цветные линии показывают нижние границы референтных значений: — $T2^*$ поджелудочной железы 33,3 м/с; — $T2^*$ гипофиза 88,6 м/с; — значения для каждого исследованного пациента; нижний левый квадрант содержит индивидуальные значения пациентов, имеющих перегрузку железом как гипофиза, так и поджелудочной железы ($n=5$), нижний правый квадрант – индивидуальные значения пациентов ($n=4$), имеющих накопление железа различной степени в гипофизе при допустимом содержании железа в поджелудочной железе; пациентов с допустимым количеством железа как в поджелудочной железе, так и в гипофизе в нашем исследовании не было.

ние больных свидетельствует о том, что гипофиз накапливает избыток железа существенно раньше, чем поджелудочная железа, но до наступления пубертата эти изменения гипофиза не имеют клинических проявлений, что согласуется с результатами исследования пациентов с трансфузионно-зависимой β -талассемией [28].

У пациентов, не получивших адекватную хелаторную терапию (недостаточная доза, нерегулярный прием препарата и/или несвоевременное начало), отмечается наиболее тяжелая степень перегрузки железа в органах.

Сравнивая группу пациентов с ВДА и АДБ, мы обнаружили слабую отрицательную корреляцию для первой группы ($r=-0,3$) и сильную положительную корреляцию ($r=0,53$) – для второй, между ФС и LIC, что подтверждает тот факт, что при неэффективном эритропоэзе ФС не всегда адекватно отражает степень перегрузки организма железом (рис. 1). В группе пациентов с АДБ наиболее выражена перегрузка железа в гипофизе (NIS 8,9–15,6 м/с, медиана 19,8 м/с), чем в группе пациентов с ВДА (NIS 40–78,7 м/с, медиана 67 м/с), которая характеризуется еще более выраженным неэффективным эритропоэзом, чем большая форма β -талассемии, что согласуется с ранее опубликованными данными [3].

Заключение

Таким образом, необходимо проводить оценку накопления железа не только на основании исследования ФС, но и в отдельных органах, как перед первым назначением хелаторной терапии, так и в динамике, с целью своевременной коррекции дозового режима, что в свою очередь позволит сохранить нормальную функцию не только печени и миокарда, но и эндокринных органов.

Литература

1. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003; 101: 15–19.
2. Porter JB, Garbowski M. The pathology of transfusional iron overload. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 28: 683–701.
3. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: A case-control study. *Am. J. Hematology*. 2009; 84: 729–732.
4. Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, Carando A, Varotto S, Nobili B, Longoni D, Pecile V, Zecca M, Dufour C, Ramenghi U, Dianzan I. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: New findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica*. 2004; 89: 480–489.
5. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Blanche PA, Sheth S, Ramenghi U, Meerpohl J, Karlsson S, Johnson ML, Leblanc T, Paley C, Kang ME, Judmann LE, Atsidaftos E, Shimamura A, Bessler M, Glader B, Lipton J. Diagnosing and treating Diamond-Blackfan anaemia: Results of an international clinical consensus conference. *Br. J. Haematol.* 2008; 142: 859–876.
6. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: An update from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006; 46: 558–564.
7. Zuo Y, Xiang B, Yang J, Sun X, Wang Y, Chang H, Yi J. Oxidative modification of caspase-9 facilitates its activation via disulfide-mediated interaction with Apaf-1. *Cell Res*. 2009; 19 (4): 449–457.
8. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell*. 2004; 6 (3): 203–208.
9. Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: Epidemiology, clinical significance and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol.* 2004; 83: 613–621.
10. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (9): 574–578.
11. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996; 95 (1): 26–36.
12. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 327–331.
13. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Côté J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J. Hepatol.* 1996; 25 (2): 172–177.
14. Wood JC, Enriques C, Ghugre N, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Thomas DC. R1 R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005; 106 (4): 1460–1465.
15. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005; 105 (2): 855–861.
16. Wood JC, Tyszka JM, Caeson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103 (5): 1934–1936.
17. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Presscott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur. Heart. J.* 2001; 22 (23): 2171–2179.
18. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, Baksi AJ, Mary NS, Porter BJ, Walker MJ, Wood JC, Forni G, Catani G, Matta G, Fucharoen S, Fleming A, House M, Black G, Firmin DN, St. Pierre GT, Pennell DJ. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011; 123 (14): 1519–1528. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641
19. Juliano JL, Siqueira MHA, Nobrega de Oliveira KT, Avila LF, Gottlieb I, Lopes MU, Fernandes AM, Strecker R, Greiser A. Use of an accelerated protocol for rapid analysis of iron overload in the heart and liver: the All Iron Detected (AID) multicenter study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (JCMR)*; 2015; 17 (Suppl. 1): 062. <http://www.jcmr-online.com/content/pdf/1532-429X-17-S1-062.pdf>
20. www.ironcalculator.com
21. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br. J. Haematol.* 2000; 110 (4): 971–977.
22. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. In: *Hematology 2011*. American society of hematology Education book, 2011: 443–450.
23. Noetzli LJ, Panigrahy A, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, Wood JC. Pituitary iron and volume imaging in healthy controls. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33 (2): 259–265.
24. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World. J. Gastroenterol.* 2007; 5 (35): 4755–476.
25. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S, Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat. Med.* 2007; 13 (9): 1096–1101.
26. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3rd ed. M.D. Cappellini, A. Cohen, J Porter, A. Taher, V. Viprakasit, eds. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation, 2014. ISBN-13: 978-9963-717-06-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>
27. Tancabelic J, Sheth S, Paik M, Piomelli S. Serum transferrin receptor as a marker of erythropoiesis suppression in patients on chronic transfusion. *Am. J. Hematol.* 1999; 60 (2): 121–125.
28. Сметанина Н.С., Терещенко Г.В., Красильникова М.В., Гвоздев А.А., Ибрагимова Д.И., Митрофанова А.М., Лохматова М.Е., Новичкова Г.А. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионно зависимой β -талассемией. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61 (1): 42–48.