

б. Чигарина С. Е. Стоматологическое здоровье студенческой молодежи/ С. Е. Чигарина //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №. 10-2. – С. 243-245.

УДК: 616.633.963.42-039.13-07

Аникаева А.Е., Булатова И.А.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Кафедра факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ

Пермь, Российская Федерация

Anikaeva A.E., Bulatova I.A.

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF PAROXISMAL NIGHT HEMOGLOBINURIA ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Department of Faculty Therapy No. 2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics

Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation

Perm, Russian Federation

E-mail: anikaevaa@list.ru

Аннотация. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это заболевание, частота встречаемости которого составляет 1,3 случая на 1 миллион человек в год. Часто приводит к летальному исходу и имеет тяжелую форму течения болезни. Сопровождается внутрисосудистым гемолизом, тромбозами разных локализаций и поражением внутренних органов. Больные с болезнью Маркиафавы чаще всего обращают внимание на боли в области почек. Это обусловлено гемосидерозом. Не так давно для постановки диагноза ПНГ использовались диагностические тесты, такие как кислотный тест Хэма или тест Кросби. В настоящее время диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии достигла высоких результатов. Сейчас золотым стандартом является метод проточной цитометрии. Именно этот метод определяет наличие белков CD55 и CD59, которые как правило, отсутствуют при ПНГ. В данной статье подробно рассмотрим основные проблемы диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Annotation. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (APG) is a disease with a frequency of 1.3 cases per 1 million people per year. It often leads to death and has a severe form of the disease. It is accompanied by intravascular hemolysis, thrombosis of various localizations and damage to internal organs. Patients with Markiafava's

disease most often pay attention to pain in the kidney area. This is due to hemosiderosis. Not so long ago, diagnostic tests such as the Ham acid test or the Crosby test were used to diagnose APG. Currently, the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria has achieved high results. The current gold standard is flow cytometry. It is this method that determines the presence of CD55 and CD59 proteins, which are usually absent in APG. In this article, we will consider in detail the main problems of this method of diagnosing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Ключевые слова: клинический случай, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, диагностика, проточная цитометрия

Key words: clinical case, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, diagnosis, flow cytometry

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия - это редкое, не наследственное заболевание, поражающее систему крови, в ходе которого эритроциты разрушаются системой комплемента. У больных наблюдается внутрисосудистый гемолиз, усиливающийся в ночное время. В 1928 году Маркиафава описан данную патологию как “гемолитическая анемия с постоянной гемосидеринурией”. На сканограмме эритроцита было отмечено, что эритроцит гипохромный и имеет дефект мембраны в виде пор. Механизм развития внутрисосудистого лизиса при пароксизмальной ночной гемоглобинурии включает в себя соматическую мутацию гена (PIG-A) на X-хромосоме. В ходе чего наступает дефицит гликозилфосфатидилинозитоловой (GPI) липидной структуры. Именно она помогает белкам фиксироваться на мембранах клеток крови. Мутация может произойти как в одной, так и в нескольких стволовых клетках крови. Отсутствие GPI, а именно CD55 и CD59, вызывает нарушение регуляции системы комплемента. Затем образуются клетки, которые подвергаются хроническому внутрисосудистому комплемент-обусловленному лизису.

Также при пароксизмальной ночной гемоглобинурии следует уделить внимание механизму развития тромбоза. После того как основные пути комплемента активируют C3-конвертазу, происходит дифференцировка компонента C3 на C3a и C3b. C3-конвертаза представляет собой комплекс из C4b и C2a (в случае классического пути) или из C3b и Bb (в случае альтернативного пути). Тогда C3b активирует C5-конвертазу и участвует в ее дифференцировке на C5a и C5b. В норме образуется комплекс состояний, а при патологии мембраноатакующий комплекс образует тромбоз. Работу системы комплемента контролируют ингибиторы в плазме крови, которые блокируют избыточную реакцию. Ингибиторами являются белки-регуляторы на мембране, такие как CR1, DAF, CD55 и CD 46. Активаторы можно разделить на внешние - инфекционные агенты, хирургические вмешательства и на внутренние - беременность, стресс. В норме ингибиторы и активаторы должны находиться в равновесии. В норме на мембране эритроцита присутствуют CD59 и CD55 белки.

CD59 ограничивает эритроциты от комплемент-индуцированного лизиса и останавливает сборку МАК. А белок CD55 в свою очередь снижает активацию комплемента на раннем этапе. Отсутствие данных белков приводит к потере их экспрессии. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии происходит генетический дефицит ингибиторов, это приводит к пожизненному риску развития системной комплемент-зависимой тромботической микроангиопатии (ТМА). Также при ПНГ можно заметить сосуществование мутантного (GPI-) и нормального (GPI+) гемопоэза. [4,5]

Хронический гемолиз является основной причиной смертности при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Из-за дефицита NO происходит образование тромба. Тромбы при ПНГ могут быть как венозными, так и артериальными. Отсутствие признаков малигнизации делает ПНГ-клон особенным. Отсутствует активный рост и развитие, а значит у больных ПНГ-клон может оставаться стабильным долгое время и в нормальном дифференцироваться. Не исключено, что ПНГ-клон спонтанно исчезает. Риск развития острого миелоидного лейкоза из ПНГ составляет 3%. [3]

Цели исследования - разбор клинического случая пациента с диагнозом приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверттяжелая форма. Данный клинический случай отражает проблемы дифференциальной диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии и тактики ведения пациента.

Описание случая:

Осенью 2018 г. больной В., 23 года, был госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГБУЗ Пермской краевой клинической больницы. Жалобы при поступлении: выраженная общая слабость, одышка при физических нагрузках, головокружение, кровоточивость десен.

Из анамнеза известно, что пациент с 2015 г. страдает пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Получал курс комбинированной иммуносупрессивной терапии (тимоглобулин + циклоспорин А) в 2016 г. Была проведена аллогенная родственная трансплантация костного мозга 14.06.2016 г., после чего наблюдалась ремиссия основного заболевания.

При осмотре: кожные покровы сухие, бледные, наблюдается мелкая петехиальная сыпь внизу живота и на нижних конечностях. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Артериальное давление - 100/60 мм рт. ст., пульс ритмичный, симметричный, слабого наполнения – 62 удара в минуту. Граница сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный с налетом у корня. Живот мягкий, несколько болезненный в эпигастральной области, наблюдается петехиальная сыпь ниже пупка. Печень +1 см от края реберной дуги, мягкая, безболезненная, селезенка не увеличена. Мышцы при пальпации безболезненные, сила значительно снижена.

В гемограмме эритроциты $1,32 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 49 г/л, тромбоциты $16 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $2,66 \cdot 10^9/л$, в формуле - палочкоядерные 1 %,

сегментоядерные 4 %, лимфоциты 87 %, моноциты 7 %; ретикулоциты 72,5 %, сфероцитоз, агрегация эритроцитов, СОЭ 52 мм/ч. Миелограмма: пунктат значительно сниженной клеточности. мегакариоциты в пунктате не найдены, бластов нет. Заключение трепанобиопсии: изменения отражают гипоплазию костномозгового кроветворения. Проба Кумбса (прямая, непрямая) – отрицательная. В биохимическом анализе крови: лактатдегидрогеназа- 1194,0 Ед/л (N до 450 Ед/л), билирубин общий 22,2 ммоль/л (прямой — 5,6 ммоль/л, непрямой 16,6 ммоль/л). ПНГ-клон выявлен: среди гранулоцитов (FLAER-CD24) – 52,72 %, среди моноцитов (FLAER-CD14) – 58 %, на эритроцитах 11 %.

Диагноз: пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма. Вторичный гемосидероз.

Обсуждение. Клиническая картина ПНГ включает общую слабость, приступообразные абдоминальные, поясничные боли, потемнение мочи. Для активного внутрисосудистого гемолиза характерно повышение активности ЛДГ, общего билирубина за счет непрямой фракции, свободного гемоглобина плазмы, а также истощение гаптоглобина и появление гемосидерина в моче, положительная проба Кумбса. Для постановки диагноза ПНГ необходимо руководствоваться протоколом, рекомендованным Международным обществом клинических цитометристов [1]. Основной диагностический метод – проточная цитометрия (сниженная экспрессия GPI-связанных белков на клетках крови) [6]. В качестве основного патогенетического лечения применяются моноклональные антитела (экулизумаб), снижающий частоту тромбообразования и риск развития тромбозов. Есть риск трансформации в острого миелоидного лейкоза в 3%. [3]. У данного пациента развилось не совсем типичное осложнение ПНГ - идиопатическая апластическая анемия, причиной которой могла стать аллогенная родственная трансплантация костного мозга или курсы химиотерапии, которую получал пациент.

Выводы: Основной диагностический метод при постановке диагноза ПНГ является проточная цитометрия, позволяющая определить наличие и размер ПНГ-клона, а также провести скрининг лиц из группы риска. Возможные ошибки при диагностике ПНГ могут быть связаны с неправильной оценкой и интерпретацией гемолиза или тромбоза, игнорирование отрицательной прямой антиглобулиновой пробы, низкой осведомленностью врачей о ПНГ в связи с редкой частотой встречаемости данного заболевания. Врач может посчитать осложнения ПНГ как самостоятельную болезнь, тем самым пациент проходит терапию без наблюдения у гематолога. Такие диагностические ошибки приводят к неправильной терапии и развитию осложнений.

Список литературы:

1. Кулагин А. Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. – №. 1. – С. 5-10

2. Гальцева И. В. Новые возможности диагностики клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии/ Фидарова, З. Т., Борисов, В. И., & Михайлова, Е. А. //Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – №. 2. – С. 2-7

3. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии / Воробьев А. И., Воробьев П. А. – М.: Практическая медицина, 2011. – 351 с.

4. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии/ Кулагин, А. Д., Лисуков, И. А., Птушкин, В. В., Шилова, Е. Р., Цветаева, Н. В., Михайлова, Е. А. //Онкогематология. – 2014. – №. 2. – С. 21-27.

5. Клинический случай успешного лечения пациентки с апластической анемией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией с применением препарата солирис в пред- и посттрансплантационном периоде/ Кузнецова, Е. Ю., Сырцева, Е. Б., Ольховик, Т. И., Михалев, М. А., Соколова-Попова, Т. А., Савяк, Л. М. //Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 5. – С. 35-35.

6. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений/ Кулагин, А. Д., Климова, О. У., Добронравов, А. В., Иванова, М. О., Рудакова, Т. А., Бабенко, Е. В., Афанасьев, Б. В. //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10. – №. 3. – С. 333-335

REFERENCES

1. Kulagin A.D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: modern ideas about a rare disease //Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. - 2019. - Vol. 12. - no. 1. - P. 5-10

2. Galtseva I. V. New possibilities of diagnosis of a clone of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/ Fidarova, Z. T., Borisov, V. I., & Mikhailova, E. A. // Hematology and Transfusiology. - 2015. - Vol. 60. - no. 2. - p. 2-7

3. Sisla B. Handbook of laboratory hematology / Vorob'ev A. I., Vorob'ev P. A.- M.: Practical medicine, 2011. - 351 p.

4. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Kulagin A.D., Lisukov I. A., Ptushkin V. V., Shilova E. R., Tsvetaeva N. V., Mikhailova E. A. //Oncohematology. - 2014. - No. 2. - p. 21-27

5. A clinical case of successful treatment of a patient with aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with the use of soliris in the pre-and post-transplant period/ Kuznetsova, E. Yu., Syrtseva, E. B., Olkhovik, T. I., Mikhalev, M. A., Sokolova-Popova, T. A., Savyak, L. M. //Modern problems of science and education. - 2017. - No. 5. - pp. 35-35.

6. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an analysis of 150 observations / Kulagin, A.D., Klimova, O. U., Dobronravov, A.V., Ivanova, M. O., Rudakova, T. A., Babenko, E. V., Afanasyev, B. V. // Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. - 2017. - Vol. 10. - no. 3. - p. 333-335