

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

*Научный руководитель канд. мед. наук, доц. В. И. Курченкова*

*2-я кафедра внутренних болезней,*

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

*Резюме.* Данная работа посвящена определению клинико-лабораторных показателей пароксизмальной ночной гемоглобинурии у пациентов с апластической анемией, а также обнаружению статистически значимой корреляции между выявленными показателями.

*Ключевые слова:* пароксизмальная ночная гемоглобинурия, проточная цитометрия.

*Resume.* This work is dedicated to determining the clinical and laboratory parameters of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia and detecting the statistically significant correlation between the identified indicators.

*Keywords:* paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, flow cytometry.

**Актуальность.** Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — заболевание, обусловленное приобретенным клональным расстройством гемопоэтических стволовых клеток и характеризующееся нестабильностью клеточных мембран клеток клона (эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов) с повышенной их чувствительностью к комплементу, основным проявлением которого является хронический внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией, гемосидеринурией и развитием анемии. Болезнь нередко осложняется тромбозами периферических вен и сосудов внутренних органов.

Актуальность данной работы обусловлена тем, что ПНГ является редким заболеванием с распространенностью от 5 до 16 случаев на миллион населения; примерно четверть всех случаев пароксизмальной ночной гемоглобинурии связана с апластической анемией (АА), либо возникает из АА, либо в нее переходит; болезнь поражает людей различного возраста; встречается несколько чаще у женщин и, в целом, является малоизученным заболеванием.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — это заболевание, характеризующееся поражением мультипотентной стволовой клетки-предшественницы. Причиной заболевания является поражение гена, ответственного за синтез гликозилфосфотидилинозитольного якоря, локализованного на X-хромосоме. Этот якорь присоединяет к зрелым клеткам ряд протеинов:

гликозилфосфотидилинозитол-заякоренный гликопротеин CD14, экспрессирующийся на лейкоцитах (преимущественно нейтрофилах) и слабее на моноцитах и макрофагах, отвечает за распознавание липополисахарида инфекционных агентов; гликозилфосфотидилинозитол-заякоренный интегральный мембранный белок CD16, экспрессирующийся в основном на зрелых естественных клетках-киллерах, некоторых Т-клетках, нейтрофилах и макрофагах, функцией которого является фагоцитоз и антителозависимая цитотоксичность; гликозилфосфотидилинозитол-заякоренный гликопротеин клеточной поверхности CD55 экспрессируется на многих тканях, в том числе на эритроидных клетках и представляет собой фактор, ускоряющий распад комплемента; также гликозилфосфотидилинозитол-заякоренный гликопротеин клеточной поверхности CD59, ингибирующий реактивный лизис эритроцитов, экспрессируется на эритроцитах.

Таким образом, формируется патологический клон клеток на поверхности которых снижена экспрессия комплемент инактивирующих протеинов и увеличивается чувствительность клеток клона к комплементу нормальной активности. В свою очередь это приводит к гемолизу эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и тромбозам.

Заболевание начинается исподволь, в ряде случаев остро. Обострение заболевания воспринимается пациентом, как начало болезни.

Одна из первых жалоб – головная боль, боль в животе различной локализации, рвота, затем присоединяются гемоглобинурия и гемосидеринурия. Часты осложнения в виде тромбозов.

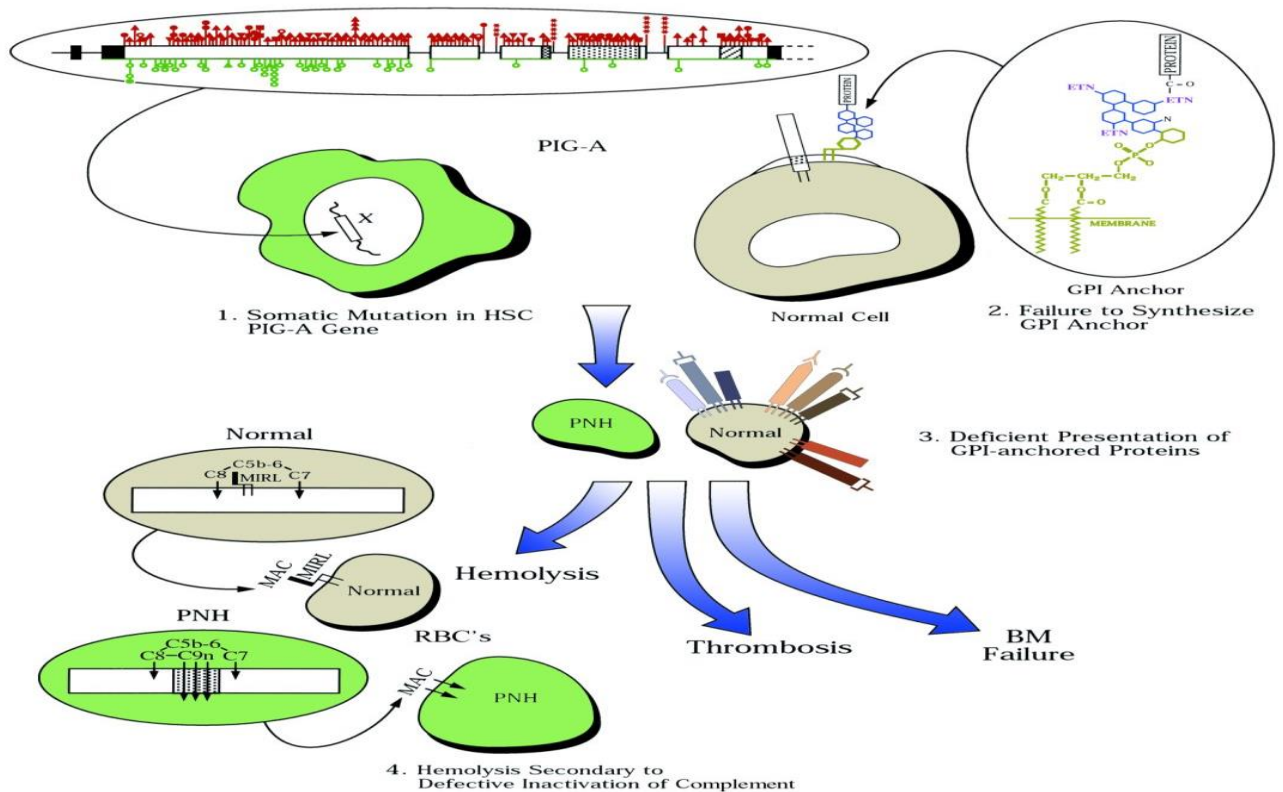


Рисунок 1 – Этиопатогенез ПНГ

**Цель:** Проанализировать клинико-лабораторные характеристики ПНГ у пациентов с апластической анемией.

**Задачи:**

1. Проанализировать состав группы по полу и возрасту.
2. Определение клинико-лабораторных показателей ПНГ при АА.
3. Выявление корреляции между отдельными изучаемыми показателями.
4. Возможное предложение диагностических критериев ПНГ.

**Материал и методы.** Была проведена работа с медицинскими картами 17 пациентов 9 ГКБ г. Минска с диагнозом АА, ПНГ, с 2002 по 2014 годы. Были проанализированы анамнез заболевания, результаты общего анализа крови (количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов), биохимического анализа крови (уровень ЛДГ и гаптоглобина), данные проточной цитометрии (уровень содержания молекул CD 14, CD 16, CD 55, CD 59). Обработка данных осуществлена с помощью статистического пакета "Статистика". Для оценки корреляционной зависимости использовался коэффициент корреляции Спирмена. Значение  $p \leq 0,05^*$  считается статистически достоверным.

Принцип метода проточной цитометрии основан на регистрации флуоресценции и светорассеяния от каждой отдельно взятой клетки в клеточной суспензии. Суспензия клеток под давлением подается в проточную ячейку, где за

счет разности давлений между образцом и обтекающей жидкостью клетки, находясь в ламинарном потоке жидкости, выстраиваются в цепочку друг за другом (так называемое гидродинамическое фокусирование). Клетки одна за другой проходят через лазерный луч, а высокочувствительные детекторы, расположенные вокруг проточной ячейки регистрируют флюоресценцию и рассеянное лазерное излучение каждой клетки. Полученный сигнал передается в компьютер, обрабатывается, и полученные данные отображаются в виде различных графиков и гистограмм[3].

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст возникновения АА 32,4 года (min=19, max=55; 95 % ДИ=26,7-38,2). Длительность АА до развития ПНГ 3,3 года (min=1, max=6,3; 95 % ДИ=2,4-4,2). Соотношение между мужчинами и женщинами составило 1,4:1,0. Средний возраст возникновения ПНГ у мужчин 37,8 лет (min=22, max=58; 95% ДИ=26,7-55). Средний возраст возникновения ПНГ у женщин 35 лет (min=25, max=45; 95% ДИ=30-40). При АА+ПНГ: средний уровень ЛДГ - 2053,2 Ед/л (95% ДИ=1207,3–2899,1; min=372; max=5595), средний уровень гаптоглобина - 0,0453 г/л (95% ДИ=0,0262 – 0,0644; min=0; max=0,1253), средний уровень тромбоцитов -  $94,2 \times 10^9$ /л (95% ДИ=65,2–123,3; min=13; max=195), средний уровень эритроцитов -  $2,9 \times 10^{12}$ /л (95% ДИ=2,4 – 4,6; min=1,93; max=4,7), средний уровень лейкоцитов -  $3,5 \times 10^9$ /л (95% ДИ=2,4 – 4,6; min=0,62; max=9,3), CD14=34,2% (95% ДИ=17,1–51,3; min=0,6; max=93,7), CD16=44,6% (95% ДИ=25,7 – 64,1; min=0,8; max=94,3), CD55=62,4% (95% ДИ=47,3–77,6; min=13,7; max=95,9), уровень CD59=65,9% (95% ДИ=51,6 – 80,2; min=16,1; max=97,3). Отмечается наличие статистически значимых корреляций (коэффициент Спирмена) между уровнем ЛДГ и CD14 ( $R=-0,461$ ;  $P^*=0,04$ ,  $N=17$ ), ЛДГ и CD16 ( $R=-0,424$ ;  $P^*=0,04$ ,  $N=17$ ), ЛДГ и гаптоглобином ( $R=0,411$ ;  $P^*=0,04$ ,  $N=17$ ).

Таким образом, между уровнем ЛДГ и CD14 имеется статистически значимая умеренная отрицательная связь; между уровнем ЛДГ и CD16 установлена статистически значимая умеренная отрицательная связь; между уровнем ЛДГ и гаптоглобином выявлена статистически значимая умеренная положительная связь.

#### **Выводы:**

1. Выявлены следующие клинико-лабораторные признаки ПНГ: повышенный уровень ЛДГ; пониженный уровень гаптоглобина, CD14, CD16, CD55, CD59, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов.

2. На основании статистически значимой корреляции между ЛДГ и CD14, ЛДГ и CD16, ЛДГ и гаптоглобином можно сделать вывод об использовании ЛДГ как значимого критерия для диагностики ПНГ при АА.

3. В исследовании было подтверждено, что проточная цитометрия является “золотым стандартом” в диагностике ПНГ.

4. Для дальнейшего изучения ПНГ при АА необходимо исследовать всех пациентов с АА на момент установления диагноза методом проточной цитометрии с определением уровня CD14, CD16, CD55, CD59 и далее через равные промежутки

времени.

*Y. D. Baranova*

**CHARACTERISTIC CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS  
PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN PATIENTS WITH  
APLASTIC ANEMIA**

*Tutor Associate professor V. I. Kurchenkova  
Department of Internal Medicine*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература:**

1. Гематология. Новейший справочник / К. М. Абдулкадыров, В. А. Балашова, Л. Н. Бубнова [и др.]; под ред. К. М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо, 2004. – 928 с.
2. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. В 3 т. Т. 3. / А. И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
3. Центр коллективного пользования института биологии гена РАН [Электронный ресурс] / Центр коллективного пользования научным оборудованием “Биология живой клетки и биомедицинские нанотранспортеры лекарств”; руководитель Георгиев П. Г. – Электрон. Дан. – М.: ИБГ РАН, 2010. – Режим доступа: <http://www.ckrgene.ru>. (дата обращения 12.05.2015).