

= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

ПАРОКСИЗМАЛЬНА ХОЛОДОВА ГЕМОГЛОБІНУРІЯ – ЩЕ ОДИН АСПЕКТ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЖОВТЯНИЦЬ

Б.А. Герасун¹, О.Б. Герасун¹, Т.Г. Річняк¹, К.Я. Бляшик²

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Межиситівська амбулаторія загальної практики – сімейної медицини, с. Межисить, Ратнівський р-н, Волинська обл., Україна

Зв'язок з авторами: Герасун Олександр Борисович, к. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ; тел.: +380 (66) 735 17 06; e-mail: fnk@rambler.ua

У статті наведено коротку інформацію про рідкісну форму автоімунної гемолітичної анемії – пароксизмальну холододову гемоглобінурію та клінічний приклад пацієнта з цим захворюванням. Описано шлях диференціально-діагностичного пошуку при розвитку жовтяниці.

Ключові слова: пароксизмальна холододова гемоглобінурія, антиеритроцитарні антитіла Доната-Ландштейнера, жовтяниця, криоглобулінемія, імунізація аутолейкоцитами.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ХОЛОДОВАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ – ЕЩЁ ОДИН АСПЕКТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛТУХ

Б.А. Герасун¹, А.Б. Герасун¹, Т.Г. Ричняк¹, К.Я. Бляшик²

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

² Межисытовская амбулатория общей практики – семейной медицины, с. Межисыть, Ратновский р-н, Волынская обл., Украина

В статье приведена короткая информация о редкой форме аутоиммунной гемолитической анемии – пароксизмальной холододовой гемоглобинурии и описан клинический случай такой болезни. Также описан путь дифференциально-диагностического поиска при развитии желтухи.

Ключевые слова: пароксизмальная холододовая гемоглобинурия, антиэритроцитарные антитела Доната-Ландштейнера, желтуха, криоглобулинемия, иммунизация аутолейкоцитами.

PAROXYSMAL COLD HEMOGLOBINURIA – ANOTHER ASPECT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF JAUNDICE

B.A. Herasun¹, O.B. Herasun¹, T.H. Richnyak¹, K.Y. Blyashyk²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Mezhyshyivska ambulatory of general practice – family medicine, Mezhyshyiv village, Ratnivskyi district, Volyn region, Ukraine

The article presents brief information about a rare form of autoimmune hemolytic anemia – paroxysmal hemoglobinuria and clinical example of a patient with this disease. The method of differential and diagnostic search in jaundice development has been described.

Key words: paroxysmal cold hemoglobinuria, anti-RBC Donath-Landsteiner antibodies, jaundice, cryoglobulinemia, autoleukocyte immunization.

Вступ. Частою причиною розвитку жовтяниці є вірусні гепатити. Вірусні гепатити (ВГ) за ступенем негативного впливу на здоров'я населення займають домінуюче місце у структурі інфекційної патології. За оцінкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі вірусним гепатитом С інфіковано близько 1 млрд. людей, 180 млн. осіб страждають на хронічну форму цього захворювання, 350 тис. щороку помирають. Вірусним гепатитом В у світі інфіковано 1 млрд. людей, на хронічну форму захворювання страждає близько 400 млн. осіб, щороку від 500 до 700 тис. осіб помирають від цієї інфекції [1]. Відомо близько 200 нозологічних форм, з якими необхідно проводити диференціальну діагностику вірусних гепатитів [2].

У жовтяничний період виникає потреба виключити жовтяниці іншого генезу (надпечінкові, печінкові та підпечінкові). Настороженість лікарів щодо вищеперелічених патологічних

станів сприяє ретельній діагностиці та обстеженню пацієнтів за наявності у них симптомів, які характерні не лише для вірусних гепатитів.

Проте існує ряд захворювань, що супроводжуються жовтяницею, але зустрічаються рідко, недостатньо діагностуються, і тому часто позбавлені уваги лікарів. До таких нозологій слід віднести і пароксизмальну холодову гемоглобінурію (ПХГ). Пароксизмальна холодова гемоглобінурія – це рідкісна форма автоімунної гемолітичної анемії, поширеність якої складає 1 випадок на 20 000 – 100 000 обстежуваних хворих. В основі патогенезу лежить двофазна реакція гемолізу еритроцитів за участі IgG (антитіла Доната-Ландштейнера). В першій фазі IgG за умови впливу низької температури зв'язуються з еритроцитами і фіксують комплемент. Під час другої фази, при температурі 37°C, настає активація комплекменту, що призводить до гемолізу [3]. Антитіла Доната-Ланд-

штейнера специфічні до Р-антигену еритроцитів [3].

Мета. Шляхом літературного пошуку та аналізу клінічного випадку визначити спільні та відмінні ознаки ПХГ та вірусних гепатитів (ВГ), що в подальшому дозволить удосконалити диференціальну діагностику між цими патологіями.

Матеріали та методи. Дослідження наукових досягнень у галузі автоімунних гемолітичних анемії за даними літературних джерел, а також аналіз клінічного випадку хворого на ПХГ (скарг, анамнезу, первинної медичної документації).

Результати. За даними літератури, клінічно ПХГ характеризується наявністю гемолітичних кризів. Характерні: незначна жовтушність шкіри, склер; потемніння сечі під час кризи; біль в поперековій ділянці; синдром Рейно; підвищення температури тіла; озноб, загальна слабкість, артралгія.

Отже, клінічно ПХГ характеризується наявністю гемолітичних кризів, під час яких спостерігається ряд симптомів, що потребують диференціальної діагностики з вірусними гепатитами. При обох захворюваннях спостерігаються жовтушність шкіри та склер, потемніння сечі, щоправда, при ПХГ лише під час криз збільшення розмірів печінки та селезінки. Відсутність знебарвлення калу однозначно має викликати підозру клініциста щодо діагнозу гострого гепатиту. Зрідка гемолітична криза супроводжується розвитком інтоксикації. Щодо больових відчуттів, то в обох випадках може виникати біль у суглобах та у ді-

лянці живота, хоча для гепатиту більш характерні відчуття дискомфорту у правому підребер'ї, а для ПХГ – біль в епігастрії. Розвиток власне анемії спостерігається лише при хронічних гепатитах. Інші лабораторні показники з блоку «печінкових проб» також дозволяють розмежувати ці дві хвороби: для ПХГ не характерне підвищення трансаміназ, а підвищення рівня білірубіну відбувається за рахунок непрямой фракції, що нехарактерно для гепатитів (хоча при хронічному гепатиті з цирозом печінки може виникати «транспортна» непряма гіпербілірубінемія через недостатність білірубіноальбумінового комплексу)[4]; тимолова проба при пароксизмальній холодовій гемоглобінурії залишається в межах норми. Остаточним для диференціальної діагностики є визначення маркерів вірусних гепатитів та анти-тіл Доната-Ландштейнера. Схематично диференційна діагностика ВГ та ПХГ подана у табл. 1.

Клінічний випадок. На кафедрі інфекційних хвороб ЛНМУ спостерігається пацієнт О., 59 років, який, за даними анамнезу, понад 3 роки страждає на ПХГ. Стан хворого поступово погіршувався, основною скаргою була погана переносимість холоду. В останній рік стан ускладнився настільки, що хворий не виходив на вулицю при низькій температурі повітря.

Був багато разів госпіталізований, зокрема тричі у гематологічне відділення Київської клінічної лікарні з діагнозом «Автоімунна гемолітична анемія з холодowymi антитілами. ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, СН І ст.».

Диференціальна діагностика між пароксизмальною холодовою гемоглобінурією (ПХГ) та вірусними гепатитами (ВГ) [4, 5]

Спільні ознаки	Нозологічна форма		Відмінні ознаки	Нозологічна форма	
	ПХГ	ВГ		ПХГ	ВГ
Жовтушність шкіри, склер	Незначна	Виражена	Анемія	–	Лише для ХГВ
Артралгія	+	+	Активність АЛАТ, АсАТ	В нормі	Підвищена
Темна сеча	Лише під час кризи	Протягом усього періоду	Підвищення рівня білірубину	За рахунок непрямой фракції	Переважає за рахунок прямої фракції
Збільшення печінки	Незначне	Виражене і тривале	Тимолова проба	Норма	Збільшення
Симптоми інтоксикації	Гарячка під час кризи (рідко)	Різко виражені	Знебарвлений кал	–	+
Біль в епігастрії	+	Тяжкість у правому підребер'ї	Частота виявлення нозології	Вкрай рідко	Часто

де йому проводилось лікування кортикостероїдами і цитостатиками. Після чергового загострення, у зв'язку з появою жовтяниці (під час гематологічної кризи) був скерований на консультацію на кафедру інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького.

При обстеженні хворого на кафедрі інфекційних хвороб ЛНМУ, через те, що при відстоюванні крові в термостаті при 37°C наступив гемоліз, було вирішено перевірити хворого на пароксизмальну холодову гемоглобінурію. Діагноз дістав підтвердження у тесті Доната-Ландштейнера [6], що дозволив виявити відповідні антитіла у крові пацієнта. Для цього спочатку інкубували сироватку хворого з нормальними еритроцитами групи А (0) при температурі 4°C (30 хв.), а потім – 37°C (також 30 хв). Наявність гемолізу дозволила вважати тест позитивним.

Проаналізувавши лабораторні показники за 2011–2015 роки ми виявили у хворого зниження гемоглобіну (70–80 г/л), помірний лейкоцитоз – 13–14 г/л; ретикулоцити – 7%, значне підвищення ШОЕ – до 50 мм/год; при заборі крові здебільшого відбувався гемоліз, тому визначити справжню кількість еритроцитів не вдалося. Так, протягом 3 років у гемограмі хворого наявні показники еритроцитів, які коливаються у межах 3,0–0,04 Т/л. Спостерігається незначне підвищення рівня білірубину крові (24,4 мкмоль/л) за рахунок непрямой фракції (20 мкмоль/л). При УЗД виявлено незначне збільшення печінки (12,8 см) і збіднення судинного малюнка. Деякі найбільш показові дані клінічного аналізу крові наведені в табл. 2.

У сироватці крові пацієнта були також виявлені холодіві преципітуючі білки – криоглобуліни 2 типу.

Таблиця.2.

Показники загального аналізу крові пацієнта О.

ДАТА	ПОКАЗНИКИ											
	Ерит, ×10 ¹²	Нб, г/л	Лей, ×10 ⁹	сегм, %	пал, %	еоз, %	юні, %	лімф, %	мон, %	ШОЕ, мм/год	Ретик, ‰	Тромб, ×10 ⁹
11.04.11		76*	13,5	46				48		37	32	264
01.07.11	1,55	67	14,4	56	1		2	29	12	55		344
15.07.11	2,02	76	14,8	51	3	1		37	8	50		480
25.07.11	2,3	80	15,6	41	2			45	12	50		470
30.11.11	0,42	81	8,3	28	3	2				50		378
14.12.11	0,29	77	14,6	36	1	2				46		500
27.06.12	3,0	86	4,8	41	2	0		44	13	60	17	120
08.08.13	0,2	102	13,7	37	7	3		50	3			145
02.05.14	0,8	110						48	9,4			297
10.12.14	0,04	58	5,2	39	3	0	0	50	8	47	15	342

* При заборі крові часто відбувався гемоліз, визначити справжню кількість еритроцитів вдавалося не завжди.

Погана переносимість холоду, погіршення загального стану, особливо взимку, та наявність кріоглобулінів у сироватці крові свідчили про те, що у хворого є клінічний синдром кріоглобулінемії. Саме тому, для лікування з метою пригнічення синтезу кріоглобулінів хворому була проведена (за нашою раніше вже описаною методикою) внутрішньошкірна імунізація неінактивованими автолейкоцитами [7-9].

Після проведення імунізації вже через два тижні рівень кріоглобулінів знизився з 42 до 12 умовних одиниць (норма до 10 УО), антитіла до Р-антигена еритроцитів перестали визначатися, а стан хворого нормалізувався. Через півроку у хворого дещо погіршилась переносимість холоду, при обстеженні було знову виявлено підвищення рівня кріоглобулінів (25 УО). Імунізацію автолейкоцитами повторили, після чо-

го протягом трьох наступних років кріоглобуліни більше не проявлялись, гемоліз не спостерігався; стан хворого значно покращився.

Висновок. Незважаючи на те, що ПХГ є надзвичайно рідкісною патологією, у разі виникнення гемолізу при нагріванні крові до 37 °С, її доцільно обстежувати на наявність антитіл до Р-антигена еритроцитів (антитіла Доната-Ландштейнера). У хворих з поганою переносимістю холоду та погіршенням загального стану взимку – необхідно визначити кріоглобуліни.

Враховуючи наявність схожої симптоматики у клінічній картині ПХГ з жовтяницями іншого генезу необхідне проведення ретельної диференціальної діагностики цих захворювань, та контролю якості отримання лабораторних показників для впевненості у поставленому діагнозі.

Література

1. «Державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року», затверджено постановою КБУ від 29 квітня 2013 року №637.
2. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана // Перевод с англ. М. Практика. 2000. – 806 с.
4. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун О.Б., Малинникова О.Ю., Михайлов М.И. / Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. – 2012. – С.48-52.
5. Наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 233 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С»
6. Mukhopadhyay S., Keating L., Souid A.-K. Erythrophagocytosis in Paroxysmal Cold Hemoglobinuria // American Journal of Hematology– 2003. – Vol. 74. – P. 197.
7. Герасун Б.А., Чопьяк В.В., Ворожбит О.Б. Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах В и С с помощью иммунизации аутолейкоцитами // Мир вирусных гепатитов. – Москва, 2006. – № 1. – С. 13–18.
8. Герасун Б.А., Голубовська О.А., Зінчук О.М., Шкурба А.В. та ін. Особливості діагностики та лікування хворих на хронічні вірусні гепатити В та С з ревматологічними проявами - методичні рекомендації МОЗ України, Київ, 2016.
9. Holubovska O. A., Shkurba A. V., Herasun O. B., Vorozhbyt O. V., Kopets R. A., Hrytsko R. Y., Herasun B. A. Intradermal Autoleukocyte Immunization-Personified Method of Cell Therapy // Journal of Immunology and Vaccination 2016; 1: 1-5.