

УДК 616.155.191-07

А.В. КОСТЕРИНА

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Дифференциальная диагностика полицитемии

| Костерина Анна Валентиновна — ассистент кафедры госпитальной терапии, тел. +7-917-273-77-68, e-mail: avakost@mail.ru

В статье представлены клинические и лабораторные критерии отличия первичной и вторичной полицитемии, перечислены причины возникновения и классификация вторичной полицитемии. Описан клинический случай вторичной полицитемии смешанного генеза, подтвержденный лабораторными методами (уровень эритропоэтина в сыворотке, определение Jak2 V617F мутации).

Ключевые слова: полицитемия, эритропоэтин, Jak2 V617F.

A.V. KOSTERINA

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Differential diagnosis of polycythemia

| Kosterina A.V. — Assistant of the Department of Hospital Therapy, tel. +7-917-273-77-68, e-mail: avakost@mail.ru

The article presents the clinical and laboratory criteria of differences of primary and secondary polycythemia, causes and classification of secondary polycythemia. A clinical case of secondary polycythemia is presented, confirmed by laboratory tests (serum erythropoietin level, the definition of Jak2 V617F mutation).

Key words: polycythemia, erythropoietin, Jak2 V617F.

Полицитемией называют увеличение гематокрита (HCT) выше нормальных значений: выше 47% для женщин и 52% для мужчин. Увеличение гемоглобина и гематокрита отражает нарушение нормального соотношения эритроцитов и плазмы. Об относительной полицитемии говорят, когда снижается объем плазмы, например, при синдроме Гайсбека (Gaisböck), который наблюдается у тучных мужчин с артериальной гипертензией, курильщиков. При истинной полицитемии происходит увеличение количества эритроцитов. Часто простое измерение гемоглобина и гематокрита не помогает отличить эти состояния, а требуется более точного измерения объема эритроцитов радиоизотопными методами.

Первый вопрос, который возникает при обнаружении повышения гематокрита — какой генез полицитемии [1]. Первичная полицитемия — результат мутации гемопоэтической стволовой клетки или предшественников эритроцитов, приводящий к накоплению эритроцитов. Одной из часто обнаруживаемых является мутация Jak2. Вторичная полицитемия может быть врожденной и приобретенной, но в обоих случаях является результатом воздействия циркулирующих факторов, независимых от функционирования гемопоэтических предшественников.

Причины вторичной полицитемии

Полицитемия с повышенной выработкой эритропоэтина. Повышенная стимуляция эритроидного роста появляется в ответ на локальную или генерализованную гипоксию:

- снижение содержания кислорода в окружающем воздухе (длительное пребывание в высокогорье);

- хроническая обструктивная болезнь легких (нарушенный газообмен, высокий коэффициент вентиляция/перфузия);

- альвеолярная гиповентиляция при нарушении ритма дыхания (ночное апноэ) или при большом избытке весе (синдром Пиквика);

- сердечно-сосудистые заболевания, проявляющиеся сбросом крови справа налево в сердце;

- аномалии гемоглобина с повышением сродства к кислороду и врожденные нарушения в структуре гемоглобина, которые могут приводить к образованию метгемоглобина. Примерами являются мутация гена Хиппель-Линдау (Hippel-Lindau) и «чувашская» полицитемия (Chuvash polycythemia), аутосомно-рецессивная мутация в гене Хиппель-Линдау, вызывающая через цепочку изменений повышение уровня эритропоэтина [2];

- образование карбоксигемоглобина при работе в местах с высоким содержанием монооксида углерода (автомобильные тоннели) или при интенсивном курении.

Снижение кровоснабжения почек приводит к локальной почечной гипоксии при отсутствии системной гипоксии, что также стимулирует продукцию эритропоэтина:

- атеросклеротическое сужение почечных артерий или изменение сосудов при реакции «трансплантат против хозяина»;

- аневризмы аорты;

- фокальный гломерулонефрит, хотя механизм стимуляции выработки эритропоэтина при данной патологии до конца не ясен.

Неадекватная выработка эритропоэтина наблюдается при доброкачественных заболеваниях почек (гидронефроз, кисты).

Опухоли, характеризующиеся выработкой эритропоэтина: почечные карциномы, надпочечниковые карциномы, надпочечниковые аденомы, мозжечковые гемангиобластомы, гепатомы, лейомиомы матки.

Спортивный допинг часто приводит к эритроцитозу (переливания крови, применение эритропоэтина, применение стероидов). При назначении андрогенов гипогонадным пациентам также развивается полицитемия.

Полицитемия с неповышенной выработкой эритропоэтина

При врожденных полицитемиях данной группы мутации происходят в гене, регулирующем функцию рецептора эритропоэтина. Приобретенные состояния характеризуются повышением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), хорошо известного стимулятора эритропоэза и при кобальтовой интоксикации, так как кобальт также стимулирует эритропоэз.

Клинические проявления. Независимо от происхождения, у пациентов с полицитемией наблюдается вишнево-красная окраска кожных покровов и видимых слизистых оболочек (плеторический вид, симптом «кроличьих глаз»), симптом Купермана, при котором мягкое небо отличается по цвету, а твердое остается прежним. Цианотичный оттенок кожи и слизистых оболочек обусловлен повышенным содержанием восстановленного гемоглобина в капиллярах. Следующий по частоте эритропоэза — увеличение селезенки (75% случаев) и реже (25%), печени, за счет повышенного кровенаполнения их, а также развитие в них миелоидной метаплазии. Менее постоянным признаком болезни является артериальная гипертензия (в 50% случаев), причины развития которой не совсем ясны. Зуд чаще бывает при первичной полицитемии. Изменение вязкости крови приводит к головным болям, заторможенности. Осложнением являются тромбозы.

Лабораторная диагностика. У двух третей пациентов с истинной полицитемией увеличено количество лейкоцитов (нейтрофилов, но не лимфоцитов) и тромбоцитов. При вторичных полицитемиях этого нет.

Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной полицитемии в настоящее время применяют тест на мутацию JAK2 V617F и определение уровня эритропоэтина (EPO) [3, 4]. Положительный результат на JAK2 V617F мутацию и низкий уровень эритропоэтина подтверждает диагноз истинной полицитемии (эритремии). При отрицательном результате JAK2 V617F и низком уровне эритропоэтина рекомендуется проводить тестирование на другие мутации в экзоне 12 и 13 JAK2. У пациентов с повышенным или нормальным уровнем эритропоэтина и неизменным, так называемым, «диким» типом JAK2 диагностируют вторичную полицитемию.

При показателях гематокрита, превышающих 52% у мужчин и 47% у женщин, необходимо измерить объем эритроцитов и плазмы с помощью радиоактивных меток. Практически, это проводится редко и считается, что гематокрит 60% и выше уже указывает на первичный характер полицитемии.

Для исключения гипоксемии проводят измерение насыщения кислородом артериальной крови уровня карбоксигемоглобина. Насыщение кислородом артериальной крови менее 92% или уровень карбоксигемоглобина в крови выше 8%, как результат

курения или работы в загрязненной атмосфере, указывают на вторичный характер полицитемии. При показаниях эти измерения проводят во время сна.

Клинический пример. Больной С., 53 года. Жалобы при поступлении в отделение: на общую слабость, быструю утомляемость при обычной физической нагрузке, покраснение кожных покровов, постоянное чувство онемения в области правой стопы, эпизоды боли в поясничной области ноющего характера, не связанной с физической нагрузкой, головные боли, возникающие при повышении АД до 200/90 мм рт. ст., хорошо себя чувствует при АД 130/80 мм рт. ст.

Анамнез заболевания: Считает себя больным с 1996 года, когда впервые появилась слабость, утомляемость, покраснение кожных покровов. При обследовании выявили изменения в крови (Hb — 19,0 г/%). Наблюдался с диагнозом эритремия. Принимал аспирин 100 мг в день, эналаприл по 5 мг 2 раза в день, сахарный диабет 2 типа компенсировал диетой.

Перенесенные заболевания: Травма грудной и брюшной полости, разрыв и удаление селезенки в результате автомобильной аварии в 1986 г. Операция по поводу аневризмы аорты в 1996 г., осложненная спинальным инсультом с нижним парапарезом. Холецистэктомия в мае 2014 г. Гипертоническая болезнь с 1999 г., сахарный диабет 2 типа с 2000 г. Гемотрансфузии: переливаний компонентов крови в 1986 г. Наследственность: не отягощена. Аллергологический анамнез: ципрофлоксацин, новокаин (сыпь).

Инвалидность: 1 группа с 1996 г., прикован к инвалидному креслу.

Курил 40 лет, бросил около года назад.

Объективные данные: состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. Рост — 176 см, вес — 106 кг. ИМТ 34,3 кг/м². Кожные покровы гиперемированы, видимые слизистые цианотичные, симптом Купермана отрицательный. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Сердце — границы относительной тупости сердца расширены влево на 1,5 см. Тоны ритмичные, приглушены. Пульс 80 в мин. А/Д 140/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 17 в мин. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, безболезненный. Печень не увеличена. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: Hb — 17,0 г/%, Эр — $5,56 \times 10^{12}$, Лейк. — 10800, тромбоциты — 328300, п/я — 1, с/я — 61, лимфоциты — 32, моноциты — 3, эоз — 3, баз. — 1. баз. — 4, СОЭ — 28 мм/ч, свертываемость — 2 мин. 30 сек.

Общий анализ мочи: цвет — св./ж, прозрачная, уд. вес — 1008, белок — 0,132%, эпителий плоский 2-3 в п/з; лейкоциты 1-0 в п/зр, эритроциты — 1-0 в п/зр,

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 2500/мл, эритроциты — 250 /мл

Гликемический профиль: 8:00 — 3,7 ммоль/л, 13:00 — 4,5 ммоль/л, 18:00 — 4,0 ммоль/л, 22:00 — 4,4 ммоль/л.

Биохимический анализ крови: АЛТ — 29 Е/л, АСТ — 24 Е/л, холестерин — 5,17 ммоль/л, креатинин — 51 мкмоль/л, ЛДГ — 208 Е/л, общий билирубин — 12,2 мкмоль/л, ОБ — 66 г/л, мочевины — 297 мкмоль/л.

Когулограмма: ПТИ — 87%, АТIII — 82,2%, XIIa зависимый фибринолизин — 8 мин. 50 сек.

Протеинограмма: альбумины — 39,6%, α 1-глобулины — 2,3%, α 2-глобулины — 6,5%, β -глобулины — 8,6%, γ -глобулины — 43,0%, М-градиент — 36%.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 63-65 в мин. Горизонтальное положение ЭОС (=+1гр.), не исключается увеличение левого предсердия, в III отведении слабоотрицательный зубец Т, в AVF — изоэлектричный.

Гормоны щитовидной железы: Т3 свободный — 4,2 пмоль/л, Т4 свободный — 147 пмоль/л, ТТГ — 0,99 мМЕ/л, АТк ТПО — 26,9 Мед/млО.

УЗИ органов брюшной полости: размеры печени не увеличены, селезенка отсутствует, признаков портальной гипертензии и желчнокаменной болезни нет.

ПЦР: JAK-2 (мутация V617F) не обнаружена.

Эритропоэтин: 25 МЕ/л (норма-5,6-28,9 МЕ/л).

Диагноз: Вторичная полицитемия смешанного генеза (хроническая обструктивная болезнь легких, спленэктомия). Гипертоническая болезнь 2 стадии. Риск 4. Гипертрофия левого желудочка. ХСН 1. Сахарный диабет 2 типа, компенсированный. Состояние после перенесенного спинального инсульта с нижним парапарезом. Состояние

после спленэктомии (1986 г.) и холецистэктомии (2014 г.).

На вторичный характер полицитемии указывает изолированное повышение гемоглобина, отсутствие мутации Jak2, отсутствие гепатомегалии. Уровень эритропоэтина в данном случае находится в пределах нормальных значений и не помогает в дифференциальной диагностике. Опираясь только на клинические данные нельзя исключить синдром Гайсбека, так как у больного длительный стаж курения, повышенная масса тела, гипертония. Пациент отмечал, что после того, как он бросил курить и похудел на 15 кг гемоглобин снизился, это также свидетельствует против первичного генеза полицитемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. McMullin M.F. The classification and diagnosis of erythrocytosis // *Int. J. Lab. Hematol.* — Dec 2008. — 30 (6). — P. 447-59.
2. Percy M.J., Beard M.E., Carter C., Thein S.L. Erythrocytosis and the Chuvash von Hippel-Lindau mutation // *Br. J. Haematol.* — Oct 2003. — 123 (2). — P. 371-2.
3. Remacha A.F., Montserrat I., Santamaria A. et al. Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythemia vera. A follow-up study // *Haematologica.* — Jul-Aug 1997. — 82 (4). — P. 406-10.
4. Rapado I., Albizua E., Ayala R., Hernández J.A., Garcia-Alonso L., Grande S., et al. Validity test study of JAK2 V617F and allele burden quantification in the diagnosis of myeloproliferative diseases // *Ann Hematol.* — Sep 2008. — 87 (9). — P. 741-9.