СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

Клетки крови, молекулы и болезни xxx (2010) xxx–xxx

Списки содержимого доступны на сайте ScienceDirect

КЛЕТКИ КРОВИ, МОЛЕКУЛЫ И БОЛЕЗНИ

домашняя страница журнала: [www.elsevier.com/locate/ybcmd](http://www.elsevier.com/locate/ybcmd)

Связь между новым маркером гемолиза и гломерулопатией при серповидноклеточной анемии

Мишлин Майер-Редельспергер a, b, c, d,⁎, Пьер Леви e, f, Франсуа Лионне b, g, Катя Станкович b, g,Жан-Филипп Хайманн h, Гийом Лефевр i, Виржини Авеллино g, Жан-Пьер Пероль j,Робер Жиро a, b, c,д, Жак Элион д, к

|  |
| --- |
| a Служба биологической гематологии, Больница Тенон, Государственная служба помощи в Париже, F-75020, Париж, Франция  b Центр серповидно-клеточной анемии, Больница Тенон, Государственная служба помощи в Париже, F-75020, Париж, Франция  c Университет Пьера и Мари Кюри, Париж 6, F-75012, Париж, Франция  d Inserm, U763, F-75019, Париж, Франция  e Департамент здравоохранения, Больница Тенон, Государственная служба помощи в Париже, F-75020, Париж, Франция  f Inserm, U707, F-75012, Париж, Франция  g Медицинская служба, Больница Тенон, Государственная служба помощи в Париже, F-75020, Париж, Франция  h Многопрофильные функциональные исследования, больница Тенон, Государственная служба помощи в Париже, F-75020, Париж, Франция  I Биохимия и гормонология, Больница Тенон, Государственная служба помощи в Париже, F-75020, Париж, Франция  J Sysmex Франция  k Университет Париж-Дидро, Париж 7, F-75019, Париж, Франция |

|  |  |
| --- | --- |
| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ | ВЫДЕРЖКА |
| История статьи:  Отправлено 22 июня 2010 г.  Исправлено 16 июля 2010 г.  Доступно онлайн xxx  (Сообщено Х.Ф. Банном, доктором медицины,  21 июля 2010 г.)  Ключевые слова:  Серповидноклеточная анемия  Эритроциты  Гемолиз  Гломерулопатия | Для точной оценки гемолитического статуса пациентов с серповидноклеточной анемией (SCA) у серии пациентов SCANDALS были исследованы усовершенствованные параметры эритроцитов с помощью анализаторов последнего поколения. Был проведен поиск точных маркеров гемолиза, чтобы определить, развиваются ли у пациентов, подвергшихся такому воздействию, органические осложнения, связанные с предполагаемой дисфункцией эндотелия, вызванной гемолизом.  Выживаемость эритроцитов оценивалась по соотношению между зрелыми эритроцитами (RBC) и ретикулоцитами (RET), гемоглобину (RBC-Hb/RET-Hb). По сравнению с сывороточной лактатдегидрогеназой (ЛДГ) и общим билирубином,  логарифм (RBC-Hb/RET-Hb) был определен как наиболее дискриминантный гематологический параметр для оценки гемолиза. Более того, объединив этот параметр с ЛДГ, мы определили составную переменную, которую мы назвали CVaR, которая сильно коррелирует с альбуминурией и может представлять собой новый маркер риска этого осложнения.  © 2010 Elsevier Inc. Все права защищены. |
| Сокращения: ACR - отношение альбумина к креатинину; CVaR - составная переменная; FRC - фрагментированные эритроциты; Hb - гемоглобин; IRF - незрелая фракция ретикулоцитов; LDH - лактатдегидрогеназа; RBC - эритроциты; RET - ретикулоцит; SCA - серповидноклеточная анемия; SCAN - ассоциированная с серповидноклеточной анемией нефропатия.  ⁎ Автор-корреспондент. Служба биологической гематологии, Больница Тенон, 4, рю де  ла Шин, 75970 Париж, Седекс 20, Франция. Факс: +33 1 56 01 60 44.  Адрес электронной почты: micheline.maier@tnn.aphp.fr (М. Майер-Редельспергер).  1079-9796/$ – смотрите материал на обложке © 2010 Elsevier Inc. Все права защищены.  doi:10.1016/j.bcmd.2010.08.001 | |

**Вступление**

Хроническая органная недостаточность, включая нарушение функции почек, является серьезной проблемой у взрослых пациентов, страдающих серповидноклеточной анемией (SCA) [1,2]. Нефропатия, ассоциированная с серповидноклеточной анемией (SCAN), вызывает растущую озабоченность, поскольку почечная недостаточность поражает 80% пожилых пациентов [3]. Ее патогенез не установлен, но, вероятно, аналогичнен диабетической нефропатии 1 типа. У пациентов с SCA выделяют два клинически перекрывающихся субфенотипа [4]. Первый из них связан с повышенной вязкостью, что вызывает первичную полимеризацию серповидного гемоглобина (Hb), что вызывает вазоокклюзионные болевые кризы, острый грудной синдром и остеонекроз. Второй связан с гипергемолизом и потенциально связанным с ним снижением биодоступности оксида азота, что может проявляться легочной гипертензией, приапизмом или язвами на ногах [4-9]. До недавнего времени дисфункция почек не была четко связана ни с одним из этих двух субфенотипов. Результаты, полученные у взрослых пациентов с SCA, позволили предположить, что хронический гемолиз может быть важным патологическим признаком, объясняющим высокий риск клубочковой гиперфильтрации, которая предлагается в качестве первого этапа сканирования [10]. Сообщалось, что у детей с SCA с микроальбуминурией уровень Hb был ниже [11], и была выявлена взаимосвязь между ЛДГ и протеинурией [12], что предполагает дисфункцию почек и гемолиз. Однако другие исследования не выявили взаимосвязи между микро/макроальбуминурией и биологическими маркерами гемолиза у взрослых пациентов с SCA [13,14]. Таким образом, потенциальная связь между гемолизом и SCAN является спорной, и точный оценка эритропоэтической активности и гемолитического статуса пациентов необходима для классификации пациентов и выявления лиц, подверженных риску развития конкретного осложнения.

Анализы крови, Hb, показатели эритроцитов (RBC) и ретикулоцитов (RET) являются рутинными тестами, необходимыми для наблюдения за пациентами, отклонения этих параметров от их исходного значения у данного пациента могут свидетельствовать о возникновении осложнений и/или повреждении органов [15–17]. Однако в образцах при SCA неточность подсчета RET с помощью световой микроскопии или автоматизированных приборов затрудняет оценку скорости гемолиза у пациента. При использовании нефлуоресцентных РНК-связывающих агентов, цитоплазматические частицы, отличающиеся от РНК, можно спутать с рибосомами, что приводит к завышению количества RET [15]. Автоматический подсчет с использованием флуорохромов также может быть неправильный из-за ошибочной установки пороговых значений для исключения флуоресцирующих ядросодержащих клеток и фоновой флуоресценции [16]. Ретикулоцитоз является отражением внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза и, таким образом, не должен рассматриваться как специфический показатель для выявления пациентов, подверженных эндотелиальной дисфункцией, связанной с гемолизом [18]. С развитием автоматизированных анализаторов дополнительные параметры предоставляют информацию о созревание эритропоэтина, особенно при “стрессовом” эритропоэзе, который отражает хроническое состояние разрастания эритроидов вследствие гемолиза [19,20]. Более того, на основании измерения содержания RET-Hb, расчета RBC-Hb/RET-Hb, соотношения между Hb, содержащимся в зрелых эритроцитах, и Hb, содержащимся в RETs, можно оценить выживаемость эритроцитов [21].

Целями этого исследования были (i) изучение этих параметров у серии пациентов с SCA и сравнение их со стандартными биохимическими маркерами гемолиза, с целью выявления наиболее важного гематологического параметра для оценки гемолиза и (ii) для поиска его потенциальной связи с альбуминурией, маркером повреждения клубочков, патогенез которого недостаточно изучен при SCA.

**Материалы и методы**

Пациенты

Сто тридцать взрослых с SCA (гомозиготами SS), ранее охарактеризованными по статусу α-гена [22], 4 α-гена (n= 74), 3 α-гена (n= 45) и 2 α-гена (n= 12), были отобраны для исследования. SCA был диагностирован у каждого пациента на основании анализа Hb и ДНК. От всех пациентов было получено информированное согласие. Пациенты должны были находиться в стабильном состоянии (не испытывать никаких болезненных кризов или других острых заболеваний в течение как минимум 1 месяца), без дефицита железа и не получать гидроксимочевину. Клиническое исследование проводилось с выделением групп пациентов, страдающих (n= 62) и не страдающих (n= 51) альбуминурией, характеризующейся макроальбуминурией [соотношение альбумина к креатинину (ACR)>30 мг/ммоль креатинина] или микроальбуминурией [ACR от 3 до 30 мг/ммоль креатинина].

Лабораторные данные

Образцы были исследованы на SysmexTM XE-2100 (корпорация Sysmex, Кобе, Япония). Классическими параметрами были количество эритроцитов, Hb и индексы RBC. Параметры, измеренные в канале RET, были проанализированы на клеточном уровне методом лазерного рассеяния света и флуоресценции, таким образом, были подсчитаны RET - с количественным определением незрелой фракции RET, называемой IRF, средние значения прямого рассеяния в популяциях эритроцитов, пропорциональных размеру клеток и содержанию Hb (IRF-Y, RET-Y и RBC-Y) [23], и фрагментированные эритроциты (FRCs) [24]. Выживаемость эритроцитов оценивали по вариациям RBC-Hb/RET-Hb. RET-Hb рассчитывали путем умножения абсолютного количества RET на содержание RET-Hb (RET-He), рассчитанное RET-Y анализатором, применяя формулу регрессии, RET-He= 5.5569e 0.001Ret-Y [25]. RBC-Hb был рассчитан путем вычитания RET-Hb из общего количества Hb. Следует отметить, что ранее была продемонстрирована хорошая корреляция между измерениями содержания RET-Hb с помощью SysmexTM XE-2100 (RET-He) и H\*3 RTX (CHr) [24,26]. Результаты у пациентов с SCA сравнивались с результатами 51 образца взрослых с нормальной кровью, госпитализированных в разные отделения по поводу заболеваний без гематологических последствий.

Стандартные биохимические параметры, включая активность ЛДГ в крови, общий билирубин, альбумин и креатинин в моче, определяли с помощью Architech ci8200 (Abbott Diagnostics, Эбботт Парк, Иллинойс, США). Уровень креатинина в плазме крови определяли ферментативным методом с использованием анализатора креатинина Kone (Thermo Clinical Labsystems Oy, Финляндия). Анализ мочи проводился на образцах мочи за 24 часа.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью Statview (версия 5.0). Мы использовали нисходящий пошаговый многомерный анализ (линейная и логистическая регрессии). Одномерный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона или критерия Манна–Уитни для количественных переменных, и хи-квадрата или критерия Фишера для качественных переменных. Уровень значимости составил 0,2 для одномерной фазы и 0,05 для многомерной фазы.

**Результаты и обсуждение**

Параметры эритроцитов

Гематологические и биохимические данные у контрольной группы и пациентов с SCA обобщены в таблице 1.

**Таблица 1**

Гематологические и биохимические данные у контрольной группы и пациентов с SCA.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Пациенты (n) | Контрольная группа (51) | Пациенты с SCA (131) | | |
| статус α-гена | ND | 2 α (12) | 3 α (45) | 4 α (74) |
| Hb (g/dL) | 13.9± 1.3 | 9.4± 1.4 | 8.6± 1.0 | 8.2± 1.1 |
| MCV (fL) | 89.9± 3.6 | 68.4± 4.5 | 78.7± 5.8 | 88.1± 6.2 |
| RET (× 109 /1) | 65.2± 18.2 | 246.5± 52.9 | 297.7± 58.4 | 364.2± 108.3 |
| IRF (%) | 4.9± 2.8 | 26.1± 6.7 | 28.4± 7.6 | 25.8± 7.4 |
| RBC-Y (channel No) | 177±4 | 140± 9 | 157± 11 | 171± 11 |
| RET-Y (channel No) | 187±5 | 156± 9 | 174± 9 | 186± 8 |
| IRF-Y (channel No) | 195±6 | 162± 10 | 180± 10 | 191± 9 |
| FRC (%) | 0.07± 0.13 | 4.7± 1.7 | 3.6± 2.1 | 2.6± 2.0 |
| RBC-Hb/RET-Hb | 71.2± 20.7 | 16.2± 4.5 | 9.7± 2.9 | 6.9± 2.7 |
| Log (RBC-Hb/RET-Hb) | 4.3± 0.3 | 2.7± 0.3 | 2.2± 0.3 | 1.8± 0.4 |
| LDH (U/L) | ND | 320± 85 | 395± 100 | 419± 164 |
| Bilirubin (mmol/l) | ND | 34± 12 | 56± 36 | 71± 36 |

Данные представлены в виде среднего значения ± 1 SD.

ND: не определено; Hb: гемоглобин; MCV: средний объем клеток; RET: ретикулоциты; IRF: незрелая фракция ретикулоцитов; RBC-Y, RET-Y и IRF-Y: средние значения сигнала прямого рассеяния в Rcs, RETs и IRF в произвольных единицах (номера каналов); FRC: фрагментированные эритроциты; ЛДГ: сывороточная молочнокислая дегидрогеназа

У большинства пациентов наблюдалась ожидаемая вариабельная гемолитическая анемия и “стрессовый” эритропоэз с высокими показателями IRF, отражающими хроническое состояние разрастания эритроидов вследствие гемолиза [19,20]. Отсутствие 1 или 2 из 4 генов α-глобина вызывало более высокие уровни Hb с меньшим количеством RETs и выраженным микроцитозом. IRF-Y и RET-Y были сильно коррелированы с GR-Y в каждой группе (p <0,0001), но при сравнении контрольной группы и пациентов с SCA была выявлена большая вариабельность у пациентов с SCA, иллюстрирующая крайнюю гетерогенность эритроцитов с точки зрения объема и содержания Hb. Это открытие согласуется с повторяющимися циклами полимеризации Hb S и влиянием числа генов α-глобина. У пациентов с SCA количество клеток, подсчитанных в области FRCs, было выше, чем в контрольной группе, и варьировало среди пациентов с SCA со значительными различиями при сравнении пациентов с α-талассемией и без нее (p <0.0001). Начиная с модели, включающей объем эритроцитов, содержание Hb, маркеры гемолиза, RETs, билирубин и RBC-Hb/RET-Hb в качестве ковариат, а затем после выполнения пошагового множественного линейного регрессионного анализа показало, что только объем эритроцитов и содержание Hb оставались значимо и независимо связанными с FRC моделью (р= 0,0005 и 0,005, соответственно). Средние значения RBC-Hb/RET-Hb были ниже у пациентов с SCA, чем в контрольной группе, со значительными различиями при сравнении значений в зависимости от количества α-генов (p <0.05). Это согласуется с более низкой выживаемостью эритроцитов и более выраженным гемолизом в этой группе и согласуется с предыдущими публикациями [21,27]. Поскольку содержание RET-Hb и RBC-Hb/RET-Hb в значительной степени зависят от метаболизма железа [21,25], мы убедились, что ни у одного из отобранных пациентов не было дефицита железа.

Корреляция между гематологическими показателями и биохимическими маркерами гемолиза

Линейные регрессии с использованием билирубина или ЛДГ в качестве зависимых переменных и Hb, количества RET, FRCs, IRF, IRF-Y, RET-Y, RBC-Y и log (RBC-Hb/RET-Hb) в качестве независимых переменных показали, что единственной верной переменной был log (RBC-Hb/RET-Hb), p <0.0001 в обоих случаях. Можно утверждать, что используемыми нами параметры общего билирубина и общего ЛДГ, могут быть ошибочны при сопутствующем заболевании печени, которое обычно встречается у пациентов с SCA. Анализ конъюгированного билирубина и фракционированных LDH1 и LDH2 представляет больший интерес, так как на них не повлияло сопутствующее заболевание печени. Однако первый параметр сильно зависит от функционального повторяющегося (TA) полиморфизма в промоторе гена UTG1A1, а генотипирование по этому полиморфизму чаще всего не является рутинным тестом, проводимым у пациентов с SCA, как измерение изоферментов ЛДГ. Таким образом, основываясь на рутинно доступные параметры, log (RBC-Hb/RET-Hb), по-видимому, является самым подходящим гематологическим маркером для оценки гемолиза у пациентов с SCA.

Клинические корреляции

**Таблица 2**

Поэтапный анализ логистической регрессии пациентов с SCA страдающих (п= 62) и не страдающих (п = 51) альбуминурией.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | P | OR | 95% CI |
| (A) Одномерный анализ |  |  |  |
| Bilirubin | 0.06 |  |  |
| LDH | 0.0009 |  |  |
| Log (RBC-Hb/RET-Hb) | 0.0005 |  |  |
| (B) Многомерный анализ |  |  |  |
| (1) Независимые переменные |  |  |  |
| (a) LDH | 0.009 | 1.005 | 1.001–1.009 |
| Log (RBC-Hb/RET-Hb) | 0.0005 | 0.233 | 0.073–0.741 |
| (b) LDHN390 U/L | 0.036 | 2.710 | 1.04–6.72 |
| Log (RBC-Hb/RET-Hb)b2.2 | 0.002 | 4.313 | 1.69–10.62 |
| (2) Составная переменная (CVaR) |  |  |  |
| Constant | 0.005 | 0.273 | 0.11–0.67 |
| CVar= 1 [LDHN390 U/L and log (RBC-Hb/RET-Hb)N2.2] | 0.016 | 5.867\* | 1.39–24.68 |
| CVar= 2 [LDHb390 U/L and log (RBC-Hb/RET-Hb)b2.2] | 0.001 | 7.857\* | 2.20–28.06 |
| CVar= 3 [LDHN390 U/L and log (RBC-Hb/RET-Hb)b2.2] | 0.0002 | 11.524\* | 3.18–38.15 |

LDH: сывороточная лактатдегидрогеназа; RBC-Hb: гемоглобин, содержащийся в зрелых эритроцитах; RET-Hb: гемоглобин, содержащийся в ретикулоцитах; CVaR: составная переменная; OR: отношение шансов; CI: доверительный интервал.

\*Все значения OR рассчитаны в соответствии с контрольной группой, имеющей Cvar= 0 [LDH <390 Ед/л и log (RBC-Hb/RET-Hb) >2.2].

В поисках потенциальной связи с альбуминурией мы сравнили изменения уровня билирубина, ЛДГ и логарифма (RBC-Hb/RET-Hb) у 62 страдающих и 51 не страдающих альбуминурией пациентов. Были получены следующие значения: билирубин=64±33 против 54±36 ммоль/л, ЛДГ=452±147 против 356±117 ед/л и log (RBC-Hb/RET-Hb)=2,0±0,4 против 2,3±0,5 соответственно (значения p в таблице 2A). Логистический регрессионный анализ показал связь log (RBC-Hb/RET-Hb) и LDH с развитием альбуминурии (таблица 2B1a). Обратите внимание, что согласно приведенным выше результатам, эти два параметра связаны; однако процент дисперсии невелик (12%). После тестирования нескольких значений мы определили пороговые числа 2,2 для log (RBC-Hb/RET-Hb) и 390 Ед/л для LDH, и это показало, что действительно у этих параметров есть связь с развитием альбуминурии (Таблица 2B1b). В попытке быть более понятными, мы связали эти 2 пороговых значения, установив составную переменную (CVaR), изменяющуюся от 0 до 3, как описано в таблице 2B2. Новый логистический регрессионный анализ показал, что риск альбуминурии увеличивался в зависимости от CVaR, умножая риск на 6, 8 или 11 по отношению к нулевому значению (таблица 2B2). Распределение пациентов в соответствии со значением CVaR проиллюстрировано на рис. 1, который показывает, что CVaR можно рассматривать как новый маркер альбуминурии при SCA.

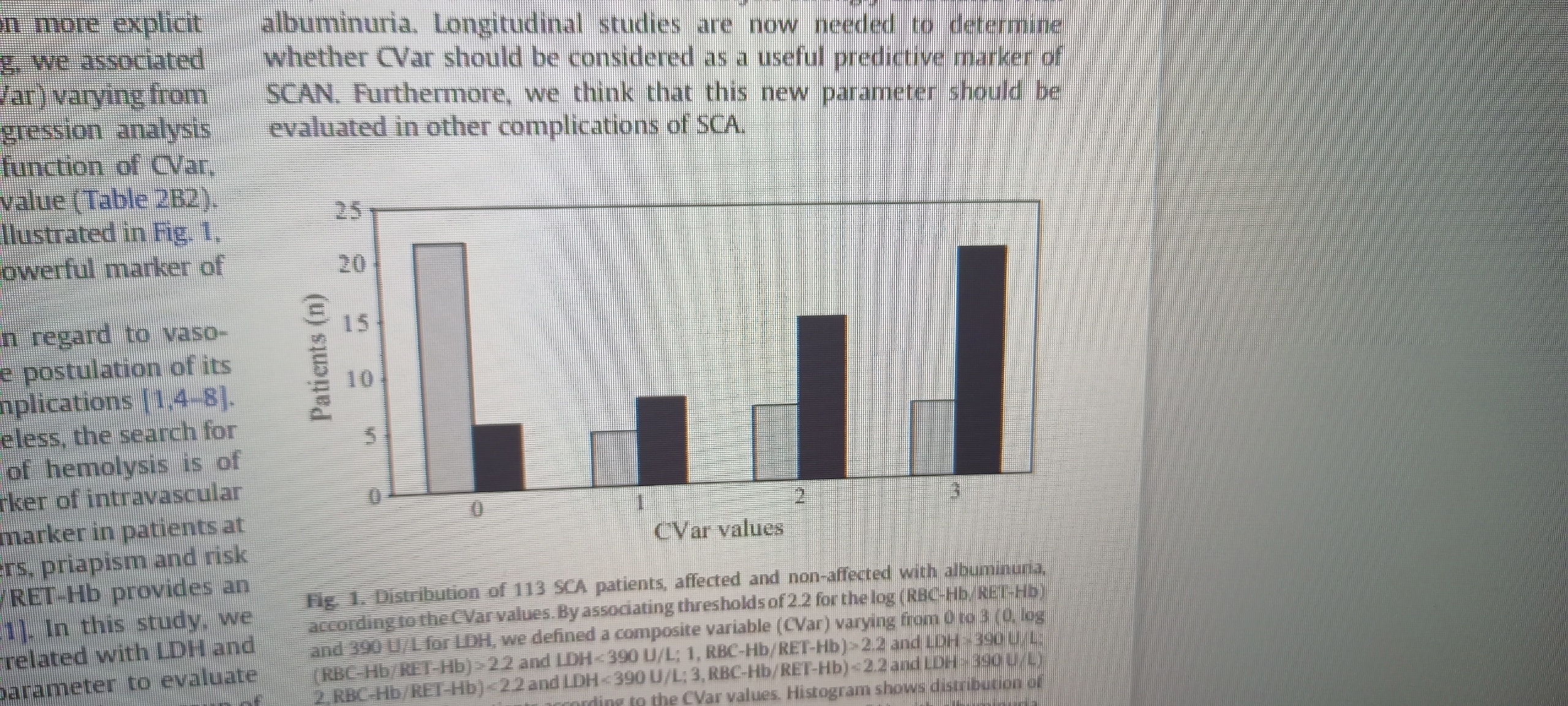


Рис. 1. Распределение 113 пациентов с SCA, страдающих и не страдающих альбуминурией, в соответствии со значениями CVaR. Сопоставив пороговые значения 2,2 для log (RBC-Hb/RET-Hb) и 390 Ед/л для LDH, мы определили составную переменную (CVaR), изменяющуюся от 0 до 3 (0, log (RBC-Hb/RET-Hb) >2,2 и LDH <390 Ед/л; 1, RBC-Hb/RET-Hb) >2.2 и LDH >390 Ед/л; 2, RBC-Hb/RET-Hb) <2.2 и LDH <390 Ед/л; 3, RBC-Hb/RET-Hb) <2.2 и LDH >390 Ед/л) и распределили пациентов в соответствии со значениями CVaR. Гистограмма показывает распределение 2 групп пациентов, страдающих (n=62) или не страдающих (n=51) альбуминурией, согласно значениям CVaR. У большинства не страдающих пациентов () CVaR равен 0, у страдающих альбуминурией пациентов () CVaR увеличивается. Таким образом, действительно, CVaR является маркером риска развития альбуминурии при SCA.

Гемолиз, который долгое время не учитывался при окклюзии сосудов в SCD, в настоящее время активно изучается, благодаря его прямому участию в развитии специфических осложнениях, приводящих к инвалидизации [1,4–8]. Эта гипотеза была оспорена [28]. Тем не менее, поиск новых и потенциально более точных биомаркеров гемолиза представляет большой интерес. Стабильный уровень ЛДГ, биохимический маркер внутрисосудистого гемолиза, был идентифицирован как важный маркер прогноза у пациентов с риском развития легочной гипертензии, язв на ногах, приапизма и риска смерти [6,18,29]. Рассчитанное соотношение RBC-Hb/RET-Hb позволяет оценить снижение выживаемости при RBC [21]. В этом исследовании мы обнаружили, что log (RBC-Hb/RET-Hb), сильно коррелирующий с ЛДГ и билирубином, является наиболее значимым гематологическим параметром для оценки гемолиза. Здесь представлены новые данные, полученные в результате изучения большой группы пациентов с SCA, страдающих альбуминурией. Различные структурные и/или функциональные нарушения функции почек описаны при SCA [2]. Альбуминурия является проявлением повреждения клубочков, предшествующего развитию почечной недостаточности, и встречается у 68% взрослых пациентов с SCA [13]. Была обнаружена сильная корреляция альбуминурии с log (RBC-Hb/RET-Hb) и ЛДГ. Создав новый параметр, CVaR, мы показали, что связь этих двух маркеров гемолиза отражает новый маркер альбуминурии. Как и ранее [30,31], мы обнаружили отрицательную корреляцию между α-талассемией и альбуминурией. Тем не менее, наш логистический регрессионный анализ, проведенный между данным осложнением, переменными α-талассемия и CVaR, показал, что CVaR остается единственной переменной, достоверно связанной с альбуминурией (данные не показаны). Наши результаты предполагают, что “ренопротекторный” эффект α-талассемии связан со снижением гемолиза, часто встречающимся у пациентов с α-талассемией [21,27].

В заключение, наше исследование, хотя никоим образом и не устанавливает причинно-следственную связь между гипергемолизом и почечными осложнениями при SCA, описывает новый маркер гемолиза, тесно связанный с альбуминурией. В настоящее время необходимы исследования, чтобы определить, следует ли рассматривать CVaR как новый прогностический маркер SCAN. Кроме того, мы считаем, что этот новый параметр следует оценивать при других осложнениях SCA.

MMR разработал исследование, проанализировал результаты и написал статью; JE критически обсудил результаты и внес значительный вклад в написание статьи; PL отвечал за статистический анализ, определение составной переменной и одобрил статью; FL, KS, JPH и RG вели пациентов, предоставляли клинические рекомендации, данные и одобрили статью; GL предоставила биохимические данные и одобрила статью; VALUE собрала клинические данные; JPP оказала ценную помощь в использовании Sysmex XE-2100.

Авторы сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

**Литература**

[1] Д.Р. Пауэрс, Л.С. Чан, А. Хити, Э. Рамиконе, С. Джонсон, Исход серповидноклеточной анемии: 4-десятилетнее обсервационное исследование 1056 пациентов, Медицина 84 (2005) 363–376.

[2] М. Аллон, Нарушения функции почек при серповидно-клеточной анемии, Arch Intern Med 150 (1990) 501–504.

[3] Г.Р. Сержант, Д.Р. Хиггс, И.Р. Хэмблтон, Выжившие пожилые люди с гомозиготной серповидноклеточной анемией, N Engl J Med 356 (2007) 642-643.

[4] Дж. Дж. Като, М.Т. Глэдвин, М.Х. Стейнберг, Деконструкция серповидноклеточной анемии: переоценка роли гемолиза в развитии клинических субфенотипов, Blood Reviews 21 (2007) 37-47.

[5] Г.Дж. Като, З. Ванг, Р.Ф. Мачадо, У.С. Блэквелдер, Дж.Г. Тейлор VI, С.Л. Хейзен, Эндогенные ингибиторы синтазы оксида азота при серповидно-клеточной анемии: аномальные уровни и корреляция с легочной гипертензией, десатурацией, гемолизом, дисфункцией органов и смертью, Br J Haematol 145 (2009) 506-513.

[6] Дж. Дж. Като, В. Макгоуэн, Р.Ф. Мачадо, Дж.А. Литтл, Дж. Тейлор VI, К.Р. Моррис, Дж.С. Николс,

X. Ванг, М. Полякович, С.М. Моррис, М.Т. Гладвин, Лактатдегидрогеназа как биомаркер резистентности к оксиду азота, связанной с гемолизом, приапизмом, изъязвлением ног, легочной гипертензией и смертью у пациентов с серповидно-клеточной анемией, кровотечением 107 (2006) 2279–2285.

[7] В.Г. Нолан, Д.Ф. Вышински, Л.А. Фаррер, М.Х. Стейнберг, Приапизм, связанный с гемолизом при серповидно-клеточной анемии, Blood 106 (2005) 3264-3267.

[8] В.Г. Нолан, А. Адевойе, К. Болдуин, Л. Ванг, К. Ма, Д.Ф. Вышински, Дж.Дж. Фаррелл, П. Себастьяни, Л.А. Фаррер, М.Х. Стейнберг, Серповидноклеточные язвы на ногах: ассоциации с гемолизом и SNP в Klotho, TEK и генах пути TGF-бета/BMP, Br J Гематол 133 (2006) 570-578.

[9] К.Р. Моррис, Механизмы васкулопатии при серповидно-клеточной анемии и талассемии, Образовательная программа по гематологии Am Soc Hematol (2008) 177-185.

[10] Дж.П. Хейманн, К. Станкович, П. Леви, В. Авеллино, П.Л. Таро, Э. Летавернье, Дж. Grateau, L. Baud, R. Girot, F. Lionnet, Клубочковая гиперфильтрация при серповидноклеточной анемии у взрослых: частый признак, связанный с гемолизом, Clin J Am Soc Nephrol 5 (2010) 756–761.

[11] Л.Дж. Бектон, Р.В. Калпатти, Э. Раккофф, Д. Диско, Дж.К. Орак, С.М. Джексон, И.Ф. Шатат, Распространенность и клинические корреляты микроальбуминурии у детей с серповидно-клеточной анемией, Педиатр Нефрол 25 (2010) 1505 1511.

[12] С. Гуркан, К.Дж. Скарпони, Х. Хочкисс, Б. Сэвидж, Р. Драхтман, Лактатдегидрогеназа как предиктор поражения почек у пациентов с серповидноклеточной анемией, Педиатр Нефрол (2 июня 2010 г.) [Epub перед печатью].

[13] A. Guasch, J. Navarrete, K. Nass, C.F. Zayas, Поражение клубочков у взрослых с серповидноклеточными гемоглобинопатиями: распространенность и клинические корреляты прогрессирующей почечной недостаточности, J Am Soc Nephrol 17 (2006) 2228-2235.

[14] К.И. Атага, Дж.Э. Бриттен, Д. Мур, С.К. Джонс, Б. Халковер, Д. Стрейхорн, С. Адам, Р. Реддинг-Лаллинджер, П. Нахман, Э.П. Оррингер, Экскреция альбумина с мочой связана с легочной гипертензией при серповидно-клеточной анемии: потенциальная роль растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1, Eur J Haematol (14 мая 2010 г.) [Epub перед печатью].

[15] Р.С. Райли, Дж.М. Бен-Эзра, Р. Гоэл, А. Тидвелл, Ретикулоциты и подсчет ретикулоцитов, Журнал клинического лабораторного анализа 15 (2001) 267-294.

[16] Б. Бэйн, проведение анализа крови, в: Б. Бэйн (ред.), Клетки крови: практическое руководство, Blackwell Publishing Asia Pty Ltd, Австралия, 2006, стр. 20-60.

[17] Д.Р. Пауэрс, Д.Д. Эллиотт-Миллс, Л. Чан, Дж. Найланд, А.Л. Хити, Л.М. Опас, С. Джонсон, Хроническая почечная недостаточность при серповидноклеточной анемии: факторы риска, клиническое течение и смертность, Анналы внутренней медицины 115 (1991) 614-620.

[18] Дж.Г. Тейлор, В.Г. Нолан, Л. Мендельсон, Дж.Дж. Като, М.Т. Глэдвин, М.Х. Стейнберг, Хронический гипергемолиз при серповидноклеточной анемии: связь сосудистых осложнений и смертности с вазоокклюзионной болью, PLoS ONE 3 (2008)

e2095.

[19] М. Майер-Редельспергер, А. Флахолт, М.Г. Неонато, Р. Жиро, Д. Лаби, Автоматизированный анализ зрелых эритроцитов и ретикулоцитов при заболеваниях СС и СК, Кровь Cells Mol Dis 33 (2004) 15-24.

[20] Р.Л. Нагель, О.С. Платт, Общая патофизиология серповидноклеточной анемии, в: M.H. Стейнберг, Б.Г. Форгет, Д.Р. Хиггс, Р.Л. Нагель (ред.), Нарушения гемоглобина: Генетика, патофизиология и клинический менеджмент, Кембриджский университет Пресса, 2001, стр. 494-526.

[21] С. Бругнара, Д. Зелманович, М. Соретт, С.К. Баллас, О. Платт, Ретикулоцит, гемоглобин, интегральный параметр для оценки эритропоэтической активности, Am J Clin Pathol 108 (1997) 133-142.

[22] C. Доде, Р. Кришнамурти, Дж. Лэмб, Дж. Рошетт, Экспресс-анализ трипликации α3.7 с помощью анализа ферментативной амплификации, Br J Haematol 82 (1992) 105-111.

[23] М. Буттарелло, В. Темпорин, Р. Сераволо, Г. Фарина, П. Булиан, Новый параметр ретикулоцитов (RET-Y) Sysmex XE 2100. Его использование в диагностике и мониторинге сидеропенической анемии после лечения, Am J Clin Pathol 121 (2004) 489-495.

[24] М. Буттарелло, М. Плебани, Автоматизированный подсчет клеток крови, современное состояние, Am J Clin Патология 130 (2008) 104-116.

[25] С. Франк, Дж. Линссен, М. Мессингер, Л. Томас, Потенциальная полезность Ret-Y в диагностике эритропоэза с ограниченным содержанием железа, Clin Chem 50 (2004) 1240-1242.

[26] C. Brugnara, B. Schiller, J. Moran, Эквивалент ретикулоцитарного гемоглобина (Ret He) и оценка железодефицитных состояний, Clin Lab Haem 28 (2006) 303-308.

[27] С.Х. Эмбери, А. М. Дози, Дж. Миллер, Дж.Р. Дэвис-младший, К.М. Клеман, Х. Прейслер, Э. Вичински, В.Н. Ланде, Б.Х. Любин, Ю.В. Кан, В.С. Ментцер, Одновременная серповидноклеточная анемия и альфа-талассемия: влияние на тяжесть анемии, N Engl J Med 306 (1982) 270–274.

[28] Х.Ф. Банн, Д.Г. Натан, Г.Дж. Довер, Р.П. Хеббель, О.С. Платт, У.Ф. Россе, Р.Э. Уэр, Легочная гипертензия и истощение оксида азота при серповидно-клеточной анемии, Кровь (14 мая 2010 г.) [Epub перед печатью].

[29] В. Камминг, Л. Кинг, Р. Фрейзер, Г. Сержант, М. Рид, Венозная недостаточность, бедность и лактатдегидрогеназа на Ямайке являются важными предикторами изъязвления ног у пациентов с серповидноклеточной анемией, Br J Haematol 142 (2008) 119-125.

[30] A. Guasch, C.F. Zayas, J.R. Eckman, K. Muralidharan, W. Zhang, L.J. Elsas, Доказательства того, что микроделеции в гене α-глобина защищают от развития серповидноклеточной гломерулопатии, J Am Soc Nephrol 10 (1999) 1014-1019.

[31] Д. Небор, К. Брокер, К. Бруди, Д. Муженель, В. Тарир, П. Конн, Дж. Элион, М. Романа, Альфа-талассемия связана со снижением частоты и отсрочкой наступления альбуминурии с возрастом у пациентов с серповидноклеточной анемией, Моль клеток крови Дис (1 июля 2010 г.) [Epub перед печатью].