

А.А. Слюсарь¹, К.В. Веткова²**СИНДРОМ БАДДА-КИАРИ ПОД МАСКОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**¹ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна»
ФМБА России, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Контактное лицо: Слюсарь Анна Андреевна: ann.slusar@yandex.ru

Резюме

В данном клиническом наблюдении проанализированы особенности течения клинической картины пациентки с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, приведён анамнез жизни, данные лабораторных и инструментальных методов обследования и обсуждены возможности современных методов ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: асцит, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, портальная гипертензия, ПНГ-клон, синдром Бадда-Киари, тромбоз печеночной вены, тромбоцитопения

Для цитирования: Слюсарь А.А., Веткова К.В. Синдром Бадда-Киари под маской пароксизмальной ночной гемоглобинурии: клиническое наблюдение // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2023. №4. С. 48–51. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-48-51

А.А. Slusar¹, K.V. Vetkova²**Budd-Chiari Syndrome Masquerading as Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: a Case Report**¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Contact person: Slusar Anna Andreevna: ann.slusar@yandex.ru

Abstract

In this case report, the features of the course of the clinical presentation in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are analyzed; a life history, data from laboratory and instrumental examination methods are provided; the possibilities of modern methods of managing this pathology are discussed.

Keywords: ascites, Budd-Chiari syndrome, hepatic vein thrombosis, portal hypertension, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH-clone, thrombocytopenia

For citation: Slusar AA, Vetkova KV. Budd-Chiari Syndrome Masquerading as Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: a Case Report. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023;4:48-51 (In Russian). DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-48-51

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редковывяляемая приобретённая патология крови, связанная с соматической мутацией в гене PIGA, отвечающим за синтез гликозилфосфатидилинозитола, дефицит которого приводит к полной или частичной потере гликозилфосфатидил-якорных белков (GPI-APs). Подобные якорные белки закрепляют на поверхности клеток различные гликозилированные белки, одними из которых являются CD59 (ингибирующий фактор мембран атакующего комплекса) и CD55 (фактор ускорения распада комплемента), защищающие от воздействия собственной системы комплемента, в связи с потерей защитных механизмов не происходит подавление C3 и C5 конвертаз, которые в дальнейшем индуцирует сборку мембраноатакующего комплекса на поверхности эритроцитов, а также, по некоторым данным, лейкоцитов и клеток эндотелия. [4,5] Появление подобной мутации в плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетке ведет к типичным проявлениям пароксизмальной ночной

гемоглобинурии: комплемент-ассоциированному внутрисосудистому гемолизу, поражению костного мозга и повышенному риску тромбообразования. Сохранение клеток с мутацией PIGA обусловлено клональным преимуществом перед пулом нормальных клеток, которое со временем приводит к манифесту заболевания. [1-3] Частота встречаемости данной патологии составляет примерно 1-2 случая на миллион в год. [10]

Как уже упоминалось, одним из биологических проявлений ПНГ является высокий риск тромбоза, механизм которого плохо изучен. На данный момент принято считать, что тромбирование сосудов обусловлено выбросом большого количества продуктов распада эритроцитов и увеличенной экспрессией активированными лейкоцитами ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Высвободившийся гемоглобин ведет к избыточной утилизации оксида азота (NO), активации тромбоцитов, гипертензии и развитию тромбофлебита местного типа. [6-8] В связи с этим мы можем утверждать, что ПНГ в некоторых случаях является первопричиной появления синдрома

Бадда-Киари. Синдром Бадда-Киари – редкий синдром, обусловленный обтурацией печеночных вен. Эта патология приводит к повышению давления в системе воротной вены печени и застою крови, на фоне повышенной фильтрации развивается асцит. Также тромбоз вызывает центрилобулярный некроз и ишемию долек, сопровождающуюся жировыми изменениями. [9]

Сочетание данных заболеваний редко описывается в литературе, однако ниже мы приводим опыт ведения пациентки с синдромом Бадда-Киари на фоне гиперкоагуляции вызванной пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

Описание клинического наблюдения

Пациентка П. 1979 года рождения, находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в связи с наличием жалоб на слабость, боли в животе с иррадиацией в поясницу.

Анамнез. Тромбоцитопения впервые выявлена в 25 лет во время 2 триместра второй беременности (тромбоциты 68 тысяч, нормохромная макроцитарная анемия). После родоразрешения на 35-ой неделе (2004 год) назначен преднизолон 10 мг в сутки на постоянной основе. С 2005 по 2021 годы тромбоциты сохранялись на уровне 70-80 тысяч, гемоглобин 66-120 г/л, уровень сывороточного железа 2,0 мкмоль/л.

В 2020 году выполнена пункция костного мозга. По данным гистологического исследования выявлена пролиферация гранулоцитарного ростка за счет зрелых форм. Назначена терапия преднизолоном в дозе 50 мг в сутки с постепенным снижением дозы. На фоне терапии глюкокортикостероидами уровень тромбоцитов увеличился до 100 тысяч, однако развился синдром Иценко-Кушинга, в связи с чем препарат был отменен.

С 2020 года периодически беспокоили различные по интенсивности боли в эпигастальной, левой подвздошной области с иррадиацией в поясничную область, в связи с чем неоднократно была госпитализирована для исключения почечной колики (диагноз не подтвердился). В том же году проведена лапаротомия в объеме спленэктомии, по поводу спонтанного разрыва селезенки. По данным гистологического исследования селезенки отмечается истончение капсулы, участки дефектов капсулы с наличием подкапсульных кровоизлияний, отека, полнокровием красной пульпы, расширением сосудистых синусов, единичные фолликулы селезенки малых размеров, их реактивные центры истощены. На фоне спленэктомии сохраняется тромбоцитопения вплоть до момента поступления пациентки в терапевтическое отделение ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В марте 2021 г стала отмечать субфебрильное повышение температуры тела, периодическую диарею с примесью крови, в связи с чем госпитализирована в отделение колопроктологии для исключения желудочно-кишечного кровотечения. Лабораторно прямая проба Кумбса отрицательна, С-

реактивный белок - 80 мг/л, ревматоидный фактор - 2,82 МЕ/мл, ферритин – 301 мкг/л, антинуклеарный фактор - 1:1280, антитела к двуспиральной ДНК - 9,55 МЕ/мл, HLA B 27 - отрицательный, волчаночный антикоагулянт - 0,9, анализ на антитела к фосфолипидам отрицательный, С3 - 1,8 г/л, С4 - 0,72, антитела к тромбоцитам, В12 и фолиевая кислота в норме.

Во время госпитализации также выполнена колоноскопия с осмотром до проксимальной трети поперечно-ободочной кишки (далее эндоскоп не проведен из-за выраженного отека слизистой и сужения просвета кишки до 8 мм). На осмотренном участке толстой кишки визуализировался колит с множественными кровоизлияниями и наложениями фибрина. Выполнена биопсия: лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки с очаговой слабой инфильтрацией, очаговым отеком, полнокровием капилляров, свежими кровоизлияниями. Признаков язвенного колита, ишемического колита не получено. Назначена терапия салофальком 1500 мг/сут.

При контрольной колоноскопии в июне 2021 г отмечается изменение сосудистого рисунка на небольших участках. Выполнена биопсия слизистой оболочки дистальной трети сигмовидной кишки: структура крипт сохранена, частью неравномерно распределена, перикрипальный фиброз собственной пластинки, ее слабая лимфоплазмочитарная инфильтрация, без признаков воспаления.

В ноябре 2022 года находилась на стационарном лечении в течение 9 дней в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА.

Данные физического обследования. На момент поступления в стационар состояние пациентки оценивалось, как относительно удовлетворительное, кожные покровы нормальной окраски и влажности, теплые, наблюдалась пастозность стоп и голеней. В легких дыхание ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные ЧСС 72 удара в мин, артериальное давление 100/60 мм.рт.ст. При осмотре органов брюшной полости: увеличение объема живота за счет ненапряженного асцита и вздутия, увеличение печени (+3 см из-под края реберной дуги).

Результаты дополнительного обследования. В общеклиническом исследовании выявлено повышение СОЭ до 37 мм/ч, лейкоцитов – 13,67 тысяч, цветового показателя – 1,13, среднего объема эритроцитов – 108,4 fL, и снижение гематокрита – 33,7 %, тромбоцитов – $39 \cdot 10^9/L$. В биохимическом анализе крови определялись гипопроteinемия – 65,5 г/л, гипоальбуминемия – 37,6 г/л, гипербилирубинемия за счет прямой фракции (BILD2) – 7,0 мкмоль/л (общий билирубин в рамках референтных значений), повышение щелочной фосфатазы – 170 Е/л и лактатдегидрогеназы – 240 Е/л, С-реактивный белок – 13,04 мг/л, ферритин и железо в рамках референтных значений. В коагулограмме Д-димер 1540 мкг/л. В рамках проведения дообследования исследованы онкомаркеры: СА 15-3, СА 19-9 (в рамках референтных значений), СА 125 (105,4 U/ml).

В условиях стационара выполненном МСКТ органов грудной клетки о брюшной полости с контрастным усилением: неоклюзивный тромбоз ретропеченочного отдела нижней полой вены (синдром Бадда-Киари), фиброз печени, выявленное гиперваскулярное образование в S4a дифференцируется между аденомой и капиллярной гемангиомой, асцит, кисты левой почки, двусторонний «малый» гидроторакс. Также проводилось УЗИ нижних конечностей, по результатам, которого патологии глубоких и магистральных стволов подкожных вен не выявлена.

Учитывая выявленное солидного образования по задней, левой стенке матки и повышением онкомаркера СА-125 было проведено дообследование с помощью МСКТ органов малого таза с контрастным усилением: картина кистозных образований яичников, солидное образование левого яичника содержащее жировую ткань - вероятно тератома, кости таза без признаков патологической перестройки, лимфоузлы не увеличены. Проконсультирована гинекологом, рекомендовано выполнение пункции брюшной полости с последующим цитологическим исследованием асцитической жидкости после стабилизации состояния и основных клинико-лабораторных показателей, а так же оперативное лечение в плановом порядке в объеме лапароскопии (лапаротомия), левосторонней аднексэктомии со срочным гистологическим исследованием левого яичника и решением окончательного объема оперативного вмешательства интраоперационно по результатам срочного гистологического исследования.

В ходе проведения дифференциальной диагностики выполнена иммунофенотипическая диагностика ПНГ (эритроциты тип II (частичная недостаточность CD 59) 0.10%, тип III (полное отсутствие CD 59) 0.10%, суммарная величина эритроцитарного ПНГ клона 0.20%, гранулоциты FLAER-/CD 24- 94.01%, моноциты FLAER-/CD 14- 89.92%) и было заключено, что среди эритроцитов и лейкоцитов (гранулоцитов и моноцитов) был выявлен ПНГ-клон.

Таким образом, при обследовании у пациентки выявлены пароксизмальная ночная гемоглобинурия (клон ПНГ клеток 94%), тромбоцитопения, тромбоз печеночных вен и асцит. На основании исследований был установлен основной клинический диагноз: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (клон ПНГ 94%), классическая форма. Осложнения: тромбоз печеночных вен, фиброз печени, асцит, двусторонний гидроторакс, тромбоцитопения тяжелой степени. Сопутствующий клинический диагноз: Сольидное образование левого яичника. Кисты обоих яичников. Асцит 2 степени. Спаечный процесс органов брюшной полости и малого таза. Тромбоз печеночных вен на фоне пароксизмальной ночной гемоглобинурии в сочетании с тромбоцитопенией.

В период стационарного лечения были назначены следующие препараты: эноксапарин, рифаксимин, спиронолактон и фуросемид. На фоне антикоагулянтной, диуретической терапии отмечена

положительная динамика - уменьшение размеров печени, асцита. В связи с тромбоцитопенией тяжелой степени, наличием тромбоза печеночных вен, риском развития гемолиза от проведения пункции брюшной полости в настоящее время решено воздержаться. Пациентка направлена в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского на консультацию гематолога для решения вопроса о необходимости специфического лечения. Решение вопроса о пункции брюшной полости и лапароскопии будет принято после коррекции тромбоцитопении, разрешения тромбоза печеночных вен, стабилизации состояния.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения с рекомендациями по соблюдению диеты с ограничением соленой пищи и приему препаратов: верошпирон 100 мг в обед, фуросемид 40 мг утром и эликвис 2.5 мг 2 раза в сутки. Также рекомендовано амбулаторное проведение исследования полиморфизма генов тромбофилии - FII, Fv, MTHFR, антител к B2 гликопротеину IgG, IgA с последующей консультацией гематолога и генетика.

Обсуждение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – орфанное заболевание, механизм патогенеза которого изучен уже достаточно хорошо. Манифест данного заболевания начинается с нарастающего чувства усталости, тахикардии и слабости, могут наблюдаться потемнение мочи, субфебрильная температура и желтуха. Клинические проявления можно разделить на несколько групп согласно этиологии. Первая группа связана с тромботическими патологиями и проявляется в виде тромбозов вен и реже артерий. Достаточно частыми локализациями тромбов являются синусы твердой мозговой оболочки, система портальной и печеночной вен. Вторую группу можно сформировать на основе симптомов гладкомышечной дистонии, связанной с истощением запасов NO в тканях: у пациентов наблюдается дисфагия со спазмом пищевода, эректильная дисфункция и абдоминальная боль. Дефицит оксида азота сказывается и на легочных артериях, индуцируя развитие легочной гипертензии с одышкой. Также нередко при пароксизмальной ночной гемоглобинурии выявляется хроническая болезнь почек, вызванная накоплением железа в почечной паренхиме или тромбозом малых сосудов. [13]

В связи с редкостью сочетания данных патологий достаточно действенных линий терапии еще не разработано. Однако для стабилизации состояния пациентов стоит проводить симптоматическую терапию антикоагулянтами, тромболитическую и диуретическую терапию. Ряд авторов отмечает возможность воздействия не только на симптомы, но и в целом непосредственно на первопричину пароксизмальной ночной гемоглобинурии с помощью моноклональных антител, а в частности, Экулизумаба, способного подавлять терминальную активность системы комплемента за счет высокого сродства к его C5-компоненту и предотвращать фор-

мирование мембраноатакующего комплекса. [1,8] Однако данный препарат имеет ряд ограничений, например, тромбоцитопения, которая ограничивает возможность его применения у ряда пациентов, как в нашем наблюдении. Необходимо разрабатывать новые ингибиторы системы комплимента для исключения недочетов современной терапии.

Заключение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия достаточно редко встречающееся заболевание в практике клинициста, и, как показано в данном клиническом разборе, установить диагноз сразу не всегда представляется возможным. Поздняя постановка клини-

ческого диагноза лишает пациента возможности своевременно получать адекватное лечение, что приводит к ухудшению их качества жизни [11,12]. Таким образом, всегда стоит проявлять настороженность в отношении пациентов с синдромом Бадда-Киари и проводить этиопатогенетический анализ заболевания. При наличии гиперкоагуляции следует обращать внимание на данные лабораторных анализов крови, своевременно назначить исследование на ПНГ-клон для исключения ПНГ, проводить дополнительные методы инструментальной диагностики, а также использовать возможности привлечения специалистов-консультантов смежных направлений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Bélangère Devalet, François Mullier, Bernard Chatelain, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: a Review. *European Journal of Haematology*. 2015;95;3:190-198. DOI: 10.1111/ejh.12543. <https://doi.org/10.1111/ejh.12543>.
2. Carlos Bravo-Perez, Luca Guarnera Nakisha, D. Williams, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina*. 2023;59;9:1612. DOI: 10.3390/medicina59091612. <https://doi.org/10.3390/medicina59091612>.
3. Hubert Schrezenmeier, Alexander Röth, David J. Araten, et al. Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Updated Analysis from the International PNH Registry. *Annals of Hematology*. 2020;99;7:1505-1514. DOI: 10.1007/s00277-020-04052-z. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>.
4. Bessler M., et al. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) is Caused by Somatic Mutations in the PIG-A Gene. *EMBO J*. 1994;13;1:110-117. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x.
5. Noris M., Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin. Nephrol.* Elsevier. 2013;33;6:479-492. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.001.
6. Simionatto C.S., et al. Thrombophlebitis and Disturbed Hemostasis Following Administration of Intravenous Hematin in Normal Volunteers. *Am. J. Med.* 1988;85;4:538-540. DOI: 10.1016/s0002-9343(88)80092-5.
7. Studt J.-D., et al. Fatal Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Apparent Adams13 Inhibitor: in Vitro Inhibition of ADAMTS13 Activity by Hemoglobin. *Blood*. 2005;105;2:542-544. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2096>.
8. Seregina E.A., et al. Eculizumab Effect on the Hemostatic State in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2015;54;2:144-150. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.11.021.
9. Laura Iliescu, Letitia Toma, Adriana Mercan-Stanciu, et al. Budd-Chiari Syndrome - Various Etiologies and Imagistic Findings. A Pictorial Review. *Medical Ultrasonography*. 2019;21;3:344-348. DOI: 10.11152/mu-1921. <https://doi.org/10.11152/mu-1921>.
10. Hill A., et al. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017;3;1:17028. DOI: 10.1038/nrdp.2017.28.
11. Van den Heuvel-Eibrink M.M., Bredius R.G., te Winkel M.L., Tamminga R., et al. Childhood Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH), a Report of 11 Cases in the Netherlands. *Br. J. Haematol.* 2005;128;4:571-577.
12. Ware R.E., Hall S.E., Rosse W.F. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Onset in Childhood and Adolescence. *N. Engl. J. Med.* 1991;325;14:991-996.
13. Кулагин А.Д. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений [Kulagin A.D., et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: a Case Series of 150 Patients. 2017;10;3:333-341 (In Russian)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 15.11.2023. Принята к публикации: 12.12.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 15.11.2023. Accepted for publication: 12.12.2023