

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.1.49>Н. А. Шульга<sup>1</sup>, В. И. Курченкова<sup>2</sup>

## ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,  
трансплантологии и гематологии»<sup>1</sup>,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

Представлено неопухоловое заболевание крови пароксизмальная ночная гемоглобинурия, которая развивается в результате приобретенных мутаций в гене PIG-A. В результате мутации происходит потеря комплемент-регулирующих белков (GPI-AP) на поверхности клеток крови (на эритроцитах – CD55, CD59, на гранулоцитах – CD16, CD24, на моноцитах – CD14, CD48). Образуется клон клеток, подверженных комплемент-опосредованному гемолизу. При внутрисосудистом гемолизе эритроцитов в кровотоке появляется много гемоглобина, далее он попадает в мочу, она темнеет. Разрушаются и нейтрофилы, усиливается агрегация тромбоцитов. Венозные и артериальные тромбозы могут возникать по всему организму. Описаны критерии и формы ПНГ. Освещены клинические проявления, знание которых необходимы врачам разных специальностей, чтобы заподозрить ПНГ в начале ее развития. Когда затягивается диагностика, пациента с тромбозами лечат под разными диагнозами, время уходит... Выявление пациентов группы риска сможет повлиять на исход ПНГ. Высококчувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01 % и более. Терапия моноклональными антителами изменила естественное течение ПНГ. В статье приведена история болезни пациента с ПНГ. Диагноз был поставлен в нашей клинике на фоне серьезных тромботических осложнений, после двух госпитализаций в московских клиниках, где данное заболевание не было заподозрено.

**Ключевые слова:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия, приобретенные мутации, дефицит ингибиторов комплемента, комплемент-опосредованный гемолиз, венозные и артериальные тромбозы.

N. A. Shulga, V. I. Kurchenkova

### PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA. THE PATH TO DIAGNOSIS (a case from practice)

The non-tumor blood disease paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, which develops as a result of acquired mutations in the PIG-A gene, is presented. As a result of mutation, there is a loss of complement-regulating proteins (GPI-AP) on the surface of blood cells (on erythrocytes – CD55, CD59, on granulocytes – CD16, CD24, on monocytes – CD14, CD48). A clone of cells subject to complement-mediated hemolysis is formed. With intravascular hemolysis of erythrocytes, a lot of hemoglobin appears in the bloodstream, then it enters the urine, it darkens. Neutrophils are also destroyed, platelet aggregation increases. Venous and arterial thrombosis can occur throughout the body. The criteria and forms of PNG are described. The clinical manifestations are highlighted, the knowledge of which is necessary for doctors of different specialties to suspect PNG at the beginning of its development. When the diagnosis is delayed, the patient with thrombosis is treated under different diagnoses, time is running out... Identification of patients at risk can affect the outcome of PNG. Highly sensitive flow cytometry makes it possible to detect an APG clone

*with a size of 0.01 % or more. Monoclonal antibody therapy changed the natural course of APG. The article presents the medical history of a patient with PNG. The diagnosis was made in our clinic at the stage of serious thrombotic complications, after a stay in two Moscow clinics where this disease was not suspected.*

**Key words:** *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, acquired mutations, complement inhibitor deficiency, complement-mediated hemolysis, venous and arterial thrombosis.*

**П**ароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ, болезнь Маркиафавы-Микели, болезнь Штрюбинга-Маркиафавы) – тяжелое хроническое заболевание крови, в основе которого лежит внутрисосудистый гемолиз. Впервые ПНГ была описана как самостоятельное угрожающее жизни состояние в 1882 г. А в 1928 г. итальянский патологоанатом Е. Маркиафава и его ученик Микели представили более подробную информацию о ПНГ. Поколения врачей с интересом относились к клиническому проявлению ПНГ – ночной гемоглобинурии (сейчас известно, что гемолиз происходит не только в ночное время, но и в течение дня). В результате изучения этого заболевания был открыт альтернативный путь активации системы комплемента, определены белки, регулирующие систему комплемента и установлены генетические основы болезни (Parker, 2008). Распространенность ПНГ составляет 15,9 случаев на 1 млн человек. Средний возраст начала заболевания – 30 лет. ПНГ несколько чаще встречается у мужчин, но может возникать у лиц любого пола и возраста [2, 3, 12].

**ПНГ – это неопухолевое заболевание системы кроветворения, причиной которого являются приобретенные мутации в PIG-A гене.** Ген гемопоэтических стволовых клеток PIG-A расположен на X-хромосоме, кодирует белок, который является главным для формирования гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ или GPI-AP), так называемого якоря для мембранных белков. Мутации гена PIG-A приводят к потере заякоренных белков, являющимися комплемент-регулирующими белками

на поверхности клеток крови. Это специальные защитные маркеры – ингибиторы комплемента (на эритроцитах – CD55, CD59, на гранулоцитах – CD16, CD24, на моноцитах – CD14, CD48). В результате образования клона гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) с недостатком GPI-AP в организме человека появляются клетки крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) с недостатком GPI-AP. Клетки с дефицитом ингибиторов комплемента подвержены комплемент-опосредованному гемолизу. К тому же отмечается избыточная активация ряда компонентов системы комплемента. C5b образует мембраноатакующий комплекс, который обуславливает внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, в кровотоке высвобождается большое количество гемоглобина, затем он попадает в мочу, она темнеет, иногда приобретает черную окраску. Разрушаются также и нейтрофилы. C5a активирует агрегацию тромбоцитов, в итоге по всему организму возникают венозные и артериальные тромбозы [1–4, 9, 11].

**Основой классификации пароксизмальной ночной гемоглобинурии являются следующие критерии:** выявление патологических клонов в крови, наличие или отсутствие гемолиза, а также возможное сопутствие заболеваний с костномозговой недостаточностью – это апластическая анемия (АА), миелодиспластический синдром (МДС), миелофиброз (МЛФ).

#### **Различают три формы ПНГ:**

**Классическая,** при которой имеются клинические и лабораторные признаки гемолиза, периодические обострения вследствие гиперчувствительности к комплементу

ту, также поражаются лейкоциты и тромбоциты, отсутствуют явления недостаточности костного мозга.

**ПНГ при болезнях крови.** Выставляется в случаях, когда у пациентов с АА, МДС или МЛФ отмечаются признаки гемолиза, а в крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом.

**Субклиническая.** Диагностируется с больных АА, МДС или МЛФ, у которых в крови обнаруживаются клетки с фенотипом ПНГ, но отсутствуют признаки гемолиза [2, 3].

#### **Клинические проявления ПНГ.**

Начало болезни постепенное. Основные симптомы связаны с гемолизом. Появляется общая слабость, недомогание, головокружение. Желтушность кожи, слизистой полости рта, склер. Пациенты могут испытывать затруднения глотания и дыхания. В ночное или в утреннее время заметно изменение цвета мочи от потемнения до черного. У мужчин явления эректильной дисфункции. Дисфагию, спазм пищевода, эректильную дисфункцию объясняют гладкомышечной дистонией, обусловленной снижением уровня оксида азота на фоне повышенной концентрации свободного гемоглобина в крови. У 1/3 больных с ПНГ развивается гемолиз-ассоциированная легочная гипертензия. Основной жалобой у таких пациентов является одышка. Причинами развития легочной гипертензии служит спазм легочных артерий вследствие, уже указанного, истощения пула оксида азота и хронические тромбозы мелких ветвей легочной артерии [2, 3, 9, 11, 12].

С развитием тромбозов связан болевой синдром. Симптоматика определяется локализацией тромбоза. Венозные тромбозы встречаются чаще артериальных. При тромбозах вен печени развивается синдром Бадда-Киари, появляется боль в правом подреберье, желтуха, увеличивается живот за счет гепатомегалии и асцита.

Головная боль – при тромбозах венозных синусов головного мозга. Из-за тромбозов могут появиться отеки рук или ног.

Возникновению тромбозов способствуют ряд факторов: неконтролируемая активация комплемента, внутрисосудистый гемолиз, лизис лейкоцитов и тромбоцитов, активация тромбоцитов, нарушение фибринолиза и эндотелиальная дисфункция [2–5, 11].

Пациенты с ПНГ имеют высокий риск поражения почек. Нарушение функции почек может быть как острым и обратимым, так и приводить к развитию хронической болезни почек (ХБП). Высокая концентрация гемоглобина в почечных канальцах приводит к острой почечной недостаточности, так как гаптоглобин при хроническом внутрисосудистом гемолизе не может связать весь свободный гемоглобин и доставить его макрофагам для утилизации. Другие факторы повреждения почек – это тромбозы микрососудов почек, микроинфаркты и интерстициальный фиброз. У пациентов боли в поясничной области, темная моча [2, 3, 5, 9, 12].

Разберем составные части анемии, которая развивается у всех больных ПНГ в различной степени тяжести. Она может быть тяжелой с необходимостью заместительной терапии, может протекать в компенсированной форме. Две главные причины анемии при ПНГ-внутрисосудистый гемолиз и недостаточный эритропоэз. Выраженность гемолиза зависит от процента ПНГ-клеток восприимчивых к действию комплемента. Выделены *три типа* эритроцитов: ПНГ-эритроциты I типа без дефицита GPI-связанных белков и с нормальной продолжительностью жизни (до 120 дней), ПНГ-эритроциты II типа с частичным дефицитом GPI-связанных белков и продолжительностью жизни 45 дней, ПНГ-эритроциты III типа с полным отсутствием GPI-связанных белков и продолжительностью жизни 17–60 дней [2, 5].

ПНГ бывает связана с АА. В 50 % больных с АА обнаруживают клоны ПНГ. Также ПНГ может возникать на фоне АА. Апластическая анемия чаще всего является результатом аутоиммунной агрессии в организме против ГСК и клеток-предшественниц. Нарушения гемопоэза приводят к костномозговой недостаточности и далее к панцитопении. К клиническим проявлениям при недостаточной работе костного мозга присоединяется геморрагический синдром – носовые кровотечения, кровоточивость десен, петехиальные высыпания на коже [2, 4, 9, 11].

*Естественное течение ПНГ трудно предсказать* из-за вариабельности клинических проявлений и низкой распространенности заболевания. Кризы при ПНГ, имеют-ся ввиду гемолитические кризы, могут провоцироваться такими триггерами, как инфекция, переохлаждение, трансфузии, вакцинация, менструация.

Исходя из всех клинических проявлений, можно сделать вывод, что при не своевременной постановке диагноза ПНГ, пациенту угрожает большое количество опасных осложнений. Тромбозы в 35–45 %, из них 55–60 % приводят к смерти вследствие инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза легочной артерии, интраабдоминальных тромбозов. Как уже указывалось выше, из-за токсического действия гемоглобина на почечные канальцы до 65 % больных имеют хроническую болезнь почек, которая становится причиной летального исхода в 8–18 % случаев. Вследствие костномозговой недостаточности пациенты погибают от массивных кровотечений и инфекций [2, 3, 11].

**Ранняя диагностика, а также выявление пациентов группы риска смогут влиять на исход заболевания ПНГ.** К числу пациентов группы высокого риска относятся больные с цитопениями неясного генеза, апластической анемией, миело-

диспластическим синдромом, тромбозом неясного генеза, гемолитической анемией с отрицательной пробой Кумбса, больных с гемоглобинурией [2, 9, 11, 12].

*План исследований пациентов с подозрением на ПНГ* включает изучение рутинных лабораторных показателей с целью диагностики гемолитической анемии, для которой характерно повышение уровня непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы, свободного гемоглобина плазмы, малое количество гаптоглобина, появление гемосидерина в моче. *Стандартом диагностики ПНГ является проточная цитометрия*, позволяющая выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP): на мембранах эритроцитов CD55 и CD59, при использовании реактива FLAER (флуоресцентно меченый инактивированный бактериальный аэролизин) определяется дефицит CD24 на гранулоцитах, CD14 на моноцитах. О трех типах эритроцитов (см. по тексту выше). Лаборатория дает ответ в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови. Имеются рекомендации международного общества клинической цитометрии (ICCS) от 2018 г., согласно которым ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01 % и более.

Инструментальные исследования при ПНГ проводятся для диагностики осложнений, а также выявления сопутствующей патологии. К ним относятся УЗИ органов брюшной полости, эхокардиография и электрокардиография, КТ головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием по показаниям



с обоснованием. Исследование костного мозга для исключения другой патологии проводится также по показаниям [3–5, 9, 10, 12].

Дифференцировать ПНГ необходимо от других заболеваний, сопровождающихся гемолизом – врожденных и приобретенных аутоиммунных гемолитических анемий, гемоглобинопатий. В случае тромбозов следует проводить дифференциальный диагноз с антифосфолипидным синдромом, дефицитом антитромбина, гемоцистеинемией. При острой абдоминальной боли и анемии требуется исключение острой перемежающейся порфирии и хронического отравления свинцом [3, 11].

**Что известно о продолжительности жизни пациентов с ПНГ?** У одних она составляет несколько десятилетий, у других с самого начала заболевания возникают угрожающие жизни осложнения. *Терапия моноклональными антителами экулизумаба* (торговые названия Солирис (Soliris) и Элизария (Elizaria) изменила естественное течение ПНГ. Экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента, обладает высокой аффинностью к его C5-компоненту. Блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса компонента C5b-9. В результате экулизумаб осуществляет регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ, что позволяет уменьшить выраженность симптомов болезни, предотвратить развитие осложнений и стабилизировать качество жизни больных, а продолжительность жизни пациентов с ПНГ, при таком лечении, достигает показателей, характерных для популяции в целом. Известно, что дефицит терминальной части комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, особенно менингококком.

Поэтому за 2 недели до начала приема препарата должна быть введена менингококковая вакцина. При необходимости срочного использования лекарства у не вакцинированного больного назначается на две недели курс профилактики антибиотиками, активными против *Neisseria meningitidis* (бензилпенициллин). К сведению, по информационным данным, в 2010 году это был самый дорогой препарат в мире, а стоимость текущего лечения в год, например в Великобритании, составляла 340 200 фунтов стерлингов (около 430 000 евро) [2–4, 7–10]. В РФ препарат не зарегистрирован, но ведутся клинические испытания, препарат получают несколько человек. В литературе имеются данные по результатам клинического исследования нового препарата – равулизумаба (Ultomiris). У него похожий механизм действия с экулизумабом, но больший период полувыведения, т. е. более длительный лечебный эффект [2, 6, 9]. На начальном этапе разработка искусственных якорных структур (Prodaptin), способных восстанавливать экспрессию ингибиторных белков, в частности – CD59 на поверхности мембран клеток крови и защитить их от комплемента [3].

В настоящее время доступна симптоматическая консервативная терапия для поддержания общего состояния пациента, уменьшения интенсивности гемолиза, лечения и профилактики тромбозов, почечной недостаточности. При сочетании ПНГ с апластической анемией и миелодиспластическим синдромом используют цитостатическую терапию. Аллотрансплантация стволовых клеток с HLA-типированием для подбора донора позволяет добиваться полного излечения ПНГ. Пересадку рекомендуют при резистентности к консервативным методам лечения, прибегают к ней не часто, т. к. сама она связана с возможными, угрожающими жизни,

осложнениями (реакция трансплантат против хозяина, веноокклюзионная болезнь печени) [2–4, 9, 12].

### **Приводим собственное наблюдение ПНГ.**

*Пациент С.*, 34 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» 09.06.2022 г. с диагнозом: цирроз печени неуточненной этиологии, класс В по Чайлд-Пью, впервые выявленный. Синдром портальной гипертензии: спленомегалия, асцит. Вторичная анемия. Фиброз печени F4 по шкале METAVIR от 25.05.22 г. Данный диагноз указан в консультативном заключении врача гастроэнтеролога УЗ «Могилевской областной клинической больницы».

*При поступлении жалобы* на быструю утомляемость, периодические судороги в стопах, головные боли, увеличение живота, появление зудящих высыпаний на спине и конечностях.

*Считает себя больным* с октября 2021 г., в тот период повышалась температура тела до 38–39 °С (на каронавирусную инфекцию не проверялся). Через полтора месяца отмечал ухудшение общего самочувствия. Со середины января 2022 г. появилась нарастающая боль в эпигастрии, вздутие живота, просыпался в поту. В указанный период проживал и работал в Подмосковье. При обращении к гастроэнтерологу, проводились исследования: ФГДС, УЗИ ОБП, лабораторные (все со слов больного), давались рекомендации по диете. К концу марта обратился к гастроэнтерологу другой московской клиники, т. к. отмечал постоянную усталость и чувство переутомления. В течение двух недель лечили в дневном стационаре внутривенным введением гепатотропных (со слов), руководствуясь предыдущими результатами. После контрольных исследований, пациент впервые услышал от врача о проблемах с печенью. 1,5 месяца лечился

в частной московской клинике, отмечал некоторое улучшение общего самочувствия, но, как выразился пациент, выздоровления не было, лабораторные исследования без положительной динамики. По данным УЗИ ОБП, в этот период, был выставлен диагноз – цирроз печени. В мае – до первых чисел июня лечился еще в одной из частных клиник под курацией гепатолога, после чего вернулся на место постоянного проживания в Могилевской области, где и получил, указанное выше направление в наш центр.

Вирусными гепатитами не болел (исследования подтверждают). В 2021 г. бегал ежедневно 7–8 км, не уставал. За последние 2 месяца похудел на 3 кг.

*Из объективных данных* – вес 78,5 кг, рост 177 см. Кожные покровы бледноваты, склеры субиктеричны. Живот увеличен, притупление перкуторного звука в отлогах местах, при пальпации мягкий, безболезненный. Перкуторно и пальпаторно нижняя граница печени на уровне края реберной дуги, левая доля увеличена. Периферических отеков нет...

**Анализ результатов исследований,** по мере их выполнения.

*Эхо КГ* 10.06.2022г. Клапанный аппарат не изменен, аорта и ствол легочной артерии не расширены. Признаков легочной гипертензии нет. Масса миокарда левого желудочка не увеличена. Предсердия не расширены. Аномальные хорды в области верхушки левого желудочка. Нарушение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ не выявлено. ФВ – 65 %.

Плевральные полости слева – 10 мм, справа – нет. Асцит.

*УЗИ ОБП, почек.* Печень с ровными, локально мелкобугристыми контурами, увеличена: КВР п.д. – 18, 6 см. Сосудистый рисунок обеднен. Печеночные вены резко сужены: средняя и левая проходимость на протяжении 5–6 см, в правой кро-

воток не картируется. НПВ не расширена. В воротной вене тромбоз в стволе и ветвях, в воротах реканал d 5 мм. В реканализированной пупочной вене кровоток не регистрируется.

Внутрипеченочные протоки не расширены. Стенки ЖП до 6 мм, в полости без образований. УЗ-компрессия безболезненна.

Селезенка 173\*53 мм. Крупных шунтов не видно. Асцит во всех отделах БП, общий V не менее 1,5 л. Выраженная инфильтрация мягких тканей БП и стенок ЖКТ. Поджелудочная железа, парааортальная зона осмотра недоступны.

Изменений в почках не отмечено.

**Заключение:** подозрение на болезнь Бадда-Киари, тромбоз в системе ВВ. Фиброз с вероятной трансформацией в ЦП. Сочетанная ПГ. Асцит, висцеропатия.

**Результаты КТ-ангиографии подтвердили данные УЗИ:** по наружной поверхности печени жидкость слоем 20 мм. Печеночные вены не заполняются контрастным веществом. Виден участок щелевидного сужения нижней полой вены. Воротная вена не расширена, видны дефекты ее наполнения с распространением на ветви. Варикозное расширение вен пищевода. Реканализация пупочной вены. Селезенка 50\*107\*146 мм. Перилиенально – жидкость слоем 26,5 мм. Форма и размеры почек не изменены. Свободная жидкость в боковых каналах с распространением в малый таз. **В заключение:** КТ-признаки синдрома Бадда-Киари, асцита, тромбоза воротной вены.

После получения данных заключений была назначена консультация гематолога для согласования дальнейшего плана исследований с целью уточнения причины тромбоза и проведения дифференциального диагноза.

#### **Консультация гематолога.**

В связи с наличием данных в пользу синдрома Бадда-Киари необходимо до-

обследование для исключения тромбофилии:

- уровни антитромбина III, протеинов С и S;
- мутации генов ф. II и ф. V (Лейден);
- АФС (АФЛА + ВА);
- иммунофенотипирование эритроцитов и нейтрофилов на ПНГ-клон в связи с наличием признаков внутрисосудистого гемолиза и цитопении.

#### **Далее результаты лабораторных исследований.**

*Общий анализ крови:*

Лейкоциты –  $3,58 \cdot 10^9$ /л; эритроциты –  $3,07 \cdot 10^{12}$  л; Hb – 83,6 г/л; гематокрит – 27,79 % (N 38–49 %); MCV 90,58 фл; MCH 27,24 пг; тромбоциты –  $48,52 \cdot 10^9$ /л. СОЭ 2 мм/ч. *В общем анализе крови цитопения.*

*Биохимический анализ крови.*

Общий белок – 53,4 г/л; альбумин – 31,3 г/л; билирубин общий – 54,1 мкмоль/л; билирубин прямой – 25,59 мкмоль/л; АСТ 125 Е/л; АЛТ 73,3 Е/л; ЛДГ – 1672 Е/л (N 125–220 Е/л); HBDH (ЛДГ1) – 1673 Е/л (N 53–168 Е/л); С-реактивный белок 13,2 мг/л, гаптоглобин – 1,36 мг/дл (N 14–258 мг/дл), homocysteine – 5,51 umol/l (N 5,46–16,2 umol/l); Folate 5,5 ng/ml (N 7–31,4 ng/ml); active B<sub>12</sub> 256,1 pg/ml (N 25,1–165 pg/ml); Fe 5,6 мкмоль/л; ферритин 32,1 нг/мл; трансферрин 237,71 мг/дл; α1-антитрипсин 206 мг/дл; церулоплазмин 39 мг/дл; мочевины 4,6 ммоль/л; креатинин 70,7 мкмоль/л; холестерин 2,03 ммоль/л. Среди представленных биохимических показателей выделяется повышенный уровень лактатдегидрогеназы и его изофермента – фермент локализуется внутри клеток, в случае их повреждения он активно высвобождается в кровь. Клетки крови также содержат ЛДГ. В данном случае повышение уровня ЛДГ подтверждает гемолиз.

*Гаптоглобин* – это альфа-2-гликопротеин (альфа-2-глобулин), связан с гемоглобином (термин «гаптоглобин» происходит от ла-

тинского «haptо» – связывать). Гаптоглобин связывает гемоглобин и формирует дисперсный комплекс, который не способен пройти через клубочки почек, не позволяя железу, ценному элементу, покинуть организм через мочевыделительную систему. Гемолиз провоцирует снижение уровня гаптоглобина, что можно видеть по результатам анализа: нижняя граница нормы 14 мг/дл, в нашем случае всего 1,36 мг/дл.

Уровень гомоцистеина в анализе в пределах нормы (повышенный уровень гомоцистеина активирует процессы тромбообразования, наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии является дефицит фолиевой кислоты, который, по результатам исследования, в умеренной степени имеется).

*Общий анализ мочи:* удельный вес 1,021; прозрачная; цвет оранжевый; pH 6; уробилиноген 1,6 мкмоль/л; белок 0,1 г/л; эритроциты 5 RBC/ul (N 0–1 RBC/ul).

*Исследование системы гемостаза:* АЧТВ, сек 26,9; ПВ, % 62 (N 70–140 %); МНО 1,36; фибриноген 2,46 г/л; тромбиновое время, сек 17,9; АТ III (антитромбин) – 73 % (N 83–128 %); pS 103,3 % (норма для мужчин 74,1–146,1 %); pC 28 % (норма 70–140 %); Д-димер 4,54 мкг/мл FEU (N 0–0,5 мкг/мл FEU). В этом исследовании видим снижение уровня антитромбина, увеличенное количество Д-димеров. Протеины S и C представляют собой два белка, основная роль которых заключается в предотвращении избыточной коагуляции, они инактивируют факторы Va и VIIIa в каскаде свертывания крови. Недостаточность одного из этих белков может способствовать состоянию гиперкоагуляции. В результатах нашего пациента существенное снижение уровня протеина С.

**Маркеры антифосфолипидного синдрома:**

АТ Ig M к кардиолипину...1,3 CU N 0–20 CU  
 АТ Ig G к кардиолипину...84,6 CU 0–20 CU

АТ Ig M к b2-гл.....1 CU 0–20 CU  
 АТ Ig G к b2-гл.....6,3 CU 0–20 CU

Диагноз АФС обязательно предполагает наличие как минимум 1-го положительно-го лабораторного и 1-го положительного клинического критерия.

При этом лабораторный критерий может считаться положительным только в том случае, если положительный результат был получен дважды, с промежутком не менее 12 недель.

Для оценки степени риска развития тромбоза у пациентов, положительные лабораторных тестов на АФС следует классифицировать по категориям.

Максимальный риск развития тромбоза имеют пациенты категории I.

К группе среднего риска относятся категории IIb и IIc.

Для категории IIa риск развития тромбоза незначительный.

I – присутствует более чем 1 лабораторный критерий (любая комбинация)

IIa – присутствует только ВА (волчаночный антикоагулянт)

IIb – присутствуют только антитела к кардиолипину

IIc – присутствуют только антитела к b2-гликопротеину.

**Волчаночный антикоагулянт:**

dRVVT-S.....1,09 ratio N 0–1,2 ratio  
 dRVVT-C.....1,18 ratio 0–1,2 ratio  
 dRVVT-S/ dRVVT-C...0,92 0,8–1,2  
 SCT-S.....0,85 ratio 0–1,16 ratio  
 SCT-C.....1,16 ratio 0–1,16 ratio  
 SCT s/ SCT c.....0,73 0,84–1,16

Выше представлены фосфолипид-зависимые клоттинговые тесты, удлинение которых происходит только при глубоком дефиците отдельных факторов свертывания. (У данного пациента факторы свертывания, следующие:

VIII.....318,2 % N 50–150 %  
 IX.....95,5 % 65–150 %  
 XI.....70,7 % 65–150 %  
 XII.....103,7 % 50–150 %).



Если при добавлении к исследуемой плазме нормальной плазмы время свертывания продолжает оставаться удлиненным, это говорит о присутствии в исследуемой плазме ингибиторов свертывания, в том числе, возможно, и ВА.

Клинико-лабораторное заключение данного исследования: отсутствуют данные за наличие волчаночного антикоагулянта.

Маркеры АФС у пациента оцениваются впервые, на фоне имеющихся тромбозов в системе воротной вены и синдрома Бадда-Киари. Из всех показателей повышен уровень АТ Ig G к кардиолипину, что можно расценивать, как еще один фактор, способствующий тромбообразованию.

*Иммуногематологическое исследование периферической крови на наличие клона ПНГ (пароксизмальной ночной гемоглобинурии!) у первичного пациента.*

#### Ответ

Моноклональные антитела:

- линейно специфичные CD45 PerCP, CD15 PE, CD64 PE Cy7, CD235a APC Cy7;
- GPI-белки FLAER Alexa Fluor488, CD14Krome Orange, CD24 Pacific Blue, CD59PE.

#### Результат:

Клетки GPI-недостаточность (%)

Эритроциты Тип II (частичная недостаточность CD59) 1.4

Тип III (полное отсутствие CD59) 9.7

Суммарная величина эритроцитарного ПНГ клона 11.1

Гранулоциты FLAER-/CD24-66.1

Моноциты FLAER-/CD14-61.4

#### Клинико-лабораторное заключение.

Среди эритроцитов и лейкоцитов (гранулоцитов, моноцитов) выявлен ПНГ-клон.

Таким образом определена причина тромбозов у данного пациента – это заболевание ПНГ.

Консультантом гематологом-трансплантологом было рекомендовано выполнение трепанобиопсии для исключения возмож-

ного сочетания с апластической анемией, выявления жирового замещения кроветворения, а также фиброза костного мозга. Также рекомендовано одномоментное выполнение морфологического исследования костного мозга (миелограмма).

#### Клинико-лабораторное заключение иммуногематологического исследования костного мозга:

– клетки В-лимфоидного ряда (CD19+) без признаков клональности;

– бластные клетки (CD34+) представлены лимфоидными и миелоидными предшественниками;

– определяется 0,4 % плазматических клеток с фенотипом CD45 + CD138 + CD38bright + CD19 + CD56–.

План исследований выполнен. Исследования на мутации генов ф. II и ф. V (Лейден) в этот период не выполнялись. Выше представлены все результаты с комментариями.

Весь период пребывания в стационаре проводилась терапия, включавшая гепатотропные препараты, мочегонные, трансфузии альбумина, ингибиторы протонной помпы и антикоагулянтная терапия, поливитамины.

#### Заключительный клинический диагноз:

*Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (иммунофенотипически: наличие ПНГ-клона 66,1 % по гранулоцитарному маркеру FLAER-/CD24-), классическая форма. Синдром Бадда-Киари (посттромботическая окклюзия всех трех печеночных вен неопределенной давности, по данным КТА ОБП от июня 2022 г.). Тромбоз воротной вены, Yerdel 4. Над-подпеченочная форма портальной гипертензии. Рефрактерный асцит. Спленомегалия. Синдром печеночно-клеточной недостаточности: паренхиматозная желтуха, гипоальбуминемия, коагулопатия. Гепаторенальный синдром. Симптоматическая анемия средней степени тяжести. Тромбоцитопения.*

26.06.2022 переведен на амбулаторное лечение. Через месяц, в период госпитализации в отделение портальной гипертензии, при УЗИ контроле – отрицательная динамика (кровоток по печеночным венам не регистрируется. В стволе и ветвях ВВ – тромбоз. Портальный приток в паренхиме не регистрируется. Увеличилась инфильтрация мягких тканей БП. На представительном хирургическом консилиуме решался вопрос возможной лечебной тактики.

**Заключение:** пациенту показана постановка TIPS – невозможна из-за отсутствия анатомических условий (протяженная посттромботическая окклюзия ВВ, всех печеночных вен); пациент может рассматриваться как реципиент для трансплантации печени – на момент осмотра невозможна из-за отсутствия анатомических условий. Продолжать проводимую симптоматическую терапию.

Таким образом, в статье представлена современная информация о пароксизмальной ночной гемоглобинурии, заболевании с непростым патогенезом, о серьезных, с ней связанных, осложнениях. В настоящее время есть все возможности диагностики и проведения терапии, позволяющей жить таким больным.

Описанный клинический случай ПНГ, осложненной прогрессирующими тромбозами сосудов печени, проведение дифференциального диагноза и постановка диагноза на базе нашей клиники, адресован врачам всех специальностей для повторения или знакомства с этой интересной болезнью.

## Литература

1. Ген PIGA [Электронный ресурс]. – 2020. – Ген PIGA/Генокарта – генетическая энциклопедия / Александр Гороховский. – Режим доступа: <https://www.genokarta.ru/gene/PIGA>. – Дата доступа: 11.08.2023.
2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия [Электронный ресурс]. – Пароксизмальная ночная

гемоглобинурия – Википедия. – Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Пароксизмальная\\_ночная\\_гемоглобинурия](https://ru.wikipedia.org/wiki/Пароксизмальная_ночная_гемоглобинурия). – Дата доступа: 21.05.2023.

3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – причины, симптомы, диагностика и лечение [Электронный ресурс]. – Обновлено 18.04.2023. – Режим доступа: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>. – Дата доступа: 21.05.2023.

4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – Гематология и онкология: справочник MSD. Профессиональная версия // Evan M. Braunstein, MD, PhD, Johns Hopkins University School of Medicine. – Медицинский обзор июнь 2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/гематология-и-онкология/гемолитические-анемии/пароксизмальная-ночная-гемоглобинурия>. – Дата доступа: 11.08.2023.

5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия > Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия) > MedElement [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/пароксизмальная-ночная-гемоглобинурия-крпф-2021/17121>. – Дата доступа: 21.05.2023.

6. Равулизумаб [Электронный ресурс]. – Ravulizumab – Wikipedia. – Режим доступа: [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.1801ceaf-64de7cab-de86ffd2-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Ravulizumab](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.1801ceaf-64de7cab-de86ffd2-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Ravulizumab). – Дата доступа: 17.08.2023.

7. Экулизумаб [Электронный ресурс]. – Экулизумаб – Википедия. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Экулизумаб>. – Дата доступа: 17.08.2023.

8. Экулизумаб [Электронный ресурс]. – Описание ЭКУЛИЗУМАБ. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2235>. – Дата доступа: 17.08.2023.

9. Devalet, B. Pathophysiology, diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review/ B. Devalet, F. Mullier, B. Chatelain [et al.] // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 95, iss. 3. – P. 190–198.

10. Parker, Ch. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Ch. Parker, O. Mitsuhiro, St. Richards [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 3699–3709.

11. Schubert, J. Update on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease/ J. Schubert, A. Röth // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 94, iss. 6. – P. 464–473.

12. Robert, A. Brodsky. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Robert A. Brodsky // Blood. – 2014. – Vol. 124, iss. 18 – P. 2804–2811.

## References

1. Gen PIGA [E`lektronny`j resurs]. – 2020. – Gen PIGA/Genokarta – geneticheskaya e`nciklopediya. Aleksandr Goroxovskij. – Access of mode: <https://www.genokarta.ru/gene/PIGA>. – Access of date: 11.08.2023.

2. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya [Electronic resource]. – Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya – Vikipediya. – Access of mode: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Paroksizmal`naya\\_nochnaya\\_gemoglobinuriya](https://ru.wikipedia.org/wiki/Paroksizmal`naya_nochnaya_gemoglobinuriya). – Access of date: 21.05.2023.

3. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya – prichiny`, simptomy`, diagnostika i lechenie [Electronic resource]. – Obnovleno 18.04.2023. – Access of mode: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>. – Access of date: 21.05.2023.

4. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya (PNG) – Gematologiya i onkologiya – Spravochnik MSD Professional`naya versiya / Evan M. Braunstein, MD, PhD, Johns Hopkins University School of Medicine. – Medicinskij obzor iyun` 2022 [Electronic resource]. – Access of mode: <https://www.msmanuals.com/ru/professional`ny`j/gematologiya-i-onkologiya/gemoliticheskie-anemii/paroksizmal`naya-nochnaya-gemoglobinuriya>. – Access of date: 11.08.2023.

5. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya > Klinicheskie rekomendacii RF 2021 (Rossiya) > Med. Element [Electronic resource]. – Access of mode: <https://diseases.medelement.com/disease/>

paroksizmal`naya-nochnaya-gemoglobinuriya-kr-rf-2021/17121. – Access of date: 21.05.2023.

6. Ravulizumab [Electronic resource]. – Ravulizumab – Wikipedia. – Access of mode: [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.1801ceaf-64de7cab-de86ffd2-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Ravulizumab](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.1801ceaf-64de7cab-de86ffd2-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Ravulizumab). – Access of date: 17.08.2023.

7. E`kulizumab [Electronic resource]. – E`kulizumab – Vikipediya. – Access of mode: <https://ru.wikipedia.org/wiki/E`kulizumab>. – Access of date: 17.08.2023.

8. E`kulizumab [Electronic resource]. – Opisanie E`KULIZUMAB. – Access of mode: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2235>. – Access of date: 17.08.2023.

9. Devalet, B. Pathophysiology, diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review/ B. Devalet, F. Mullier, B. Chatelain [et al.] // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 95, iss. 3. – P. 190–198.

10. Parker, Ch. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Ch. Parker, O. Mitsuhiro, St. Richards [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 3699–3709.

11. Schubert, J. Update on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease / J. Schubert, A. Róth // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 94, iss. 6. – P. 464–473.

12. Robert, A. Brodsky. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/ Robert A. Brodsky // Blood. – 2014. – Vol. 124, iss. 18. – P. 2804–2811.

Поступила 06.10.2023 г.