

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

А.Р. Зиннатуллина, Г.П. Ишмурзин

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Обоснование. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Приводим случай дифференциальной диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии с заболеваниями, которые часто сопровождаются синдромом желтухи. **Описание клинического случая.** Пациент Х., 51 год, обратился в приемное отделение одной из городских больниц г. Казани в связи с периодическим появлением желтухи, потемнением мочи, лихорадкой. Результаты физикальных и лабораторных методов обследования выявили увеличение селезенки, признаки гемолитической анемии легкой степени, выраженную тромбоцитопению, значимое повышение маркеров цитолиза и холестаза. В анализе мочи отмечена протеинурия, цилиндрuria. При дифференциальной диагностике исключали синдром Жильбера, вирусные гепатиты, геморрагическую лихорадку. На основании полученных данных был заподозрен гемолитический и уремический синдромы. Терапия препаратами железа, витамином В₁₂, инфузиями глюкозы и физиологического раствора имела положительную клиническую и лабораторную динамику. Определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER) и моноцитов (FLAER-/CD14) методом проточной цитометрии позволило подтвердить диагноз пароксизмальной ночной гемоглобинурии. **Заключение.** Классическая пароксизмальная ночная гемоглобинурия в практике терапевта встречается крайне редко, что затрудняет диагностику рутинными методами обследования и приводит к неправильному лечению и развитию осложнений. При подозрении на пароксизмальную ночную гемоглобинурию необходимо строго придерживаться алгоритма диагностики, изложенного в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия; желтуха; гемолитический синдром.

Для цитирования: Зиннатуллина А.Р., Ишмурзин Г.П. Трудности диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии в условиях городского терапевтического стационара. Клиническая практика. 2022;13(1):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>

Поступила 02.12.2021

Принята 18.03.2022

Опубликована 30.03.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. В патогенезе ПНГ ключевое значение имеет нарушение в системе комплемента, где происходит неконтролируемое расщепление C5-компонента с образованием большого количества C5a и C5b. В результате этого развиваются комплементопосредованный лизис эритроцитов и активация тромбоцитов с тромботическими осложнениями. Кроме того, развивается экспансия одного или нескольких клонов

гемопоэтических стволовых кроветворных клеток с соматической мутацией гена *PIG-A*, который локализуется на активной X-хромосоме. В результате этого нарушается ранний этап синтеза углеводной части гликозилфосфатидилинозитола (glycosylphosphatidylinositol, GPI) якоря, осуществляющего фиксацию целого ряда молекул GPI-связанных протеинов, защищающих мембраны клеток крови от повреждения, и происходят комплементопосредованный лизис эритроцитов и активация тромбоцитов [1].

Классическая ПНГ протекает с рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами, снижением количества форменных элементов, развитием легочной гипертензии и хронической

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN AN URBAN THERAPEUTIC HOSPITAL

A.R. Zinnatullina, G.P. Ishmurzin

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Background: The purpose of this work is to present the case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical practice of a therapist for the purpose of differential diagnosis with diseases with jaundice syndrome in a city hospital. **Clinical case description:** Patient H., 51 years old, turned to the emergency department of the city hospital due to the periodic appearance of jaundice with dark-colored urine and fever. The analysis of physical and laboratory examination methods revealed an enlargement of the spleen, signs of mild hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, a significant increase in markers of cytolysis and cholestasis. Proteinuria and cylindruria were noted in the urine analysis. In terms of differential diagnosis, Gilbert's syndrome, viral hepatitis, hemorrhagic fever were considered. Based on the data obtained, hemolytic and uremic syndromes were suspected. Therapy with iron preparations, vitamin B₁₂, infusion of glucose and saline solution followed by positive clinical and laboratory dynamics. GPI-linked glycoproteins were determined on the surface of red blood cells (CD59), neutrophils (CD 24/FLAER), and monocytes (FLAER-/CD14) by flow cytometry, which confirmed the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Conclusion:** Classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is extremely rare in the practice of a therapist, which makes it difficult to diagnose by routine examination methods and leads to improper treatment and the development of complications. If paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suspected, it is necessary to strictly adhere to the diagnostic algorithm set out in the clinical recommendations.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; jaundice; hemolytic syndrome.

For citation: Zinnatullina AR, Ishmurzin GP. Difficulties in Diagnosing Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in an Urban Therapeutic Hospital. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>

Submitted 02.12.2021

Revised 18.03.2022

Published 30.03.2022

болезни почек вследствие хронического внутрисосудистого гемолиза, повышенного тромбообразования, эндотелиальной дисфункции [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Х., 51 год, поступил в клиническую больницу г. Казани 17.10.2020 с жалобами на повышение температуры до 38,5°C, озноб, общую слабость, снижение аппетита, появление желтушности склер и потемнение мочи.

Из анамнеза: с 30 лет периодически отмечает желтушность склер и потемнение мочи, сопровождаемые фебрильной лихорадкой с ознобом. Подобные клинические проявления провоцируются занятиями спортом, употреблением алкоголя, острыми респираторными вирусными инфекциями. В периоды появления вышеописанных симптомов в биохимическом анализе крови отмечалось повышение общего билирубина до 80–100 мкмоль/л.

Пациент к специалистам не обращался, симптомы проходили самостоятельно в течение 1–2 нед. Практиковал гирудотерапию по 4–5 курсов в год, после чего отмечал более редкое и легкое течение желтухи (последний курс — 5 мес назад).

14.10.2020 после эпизода переохлаждения появились лихорадка с ознобом, на следующий день — желтушность склер и потемнение мочи. Принимал жаропонижающие препараты в течение 3 дней без эффекта. На 4-й день заболевания обратился в приемное отделение городской больницы, где был осмотрен гастроэнтерологом, инфекционистом и хирургом. Экспресс-анализы на гепатиты А, В и С отрицательные. После исключения инфекционных заболеваний и острой хирургической патологии пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение городского стационара.

Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Профессиональных вредностей не имеет. Не курит. Последние 2 года крепкий

алкоголь не употребляет (до этого принимал по 250–500 мл еженедельно). Хронические заболевания отрицает.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Объективно: общее состояние при поступлении в стационар оценивалось как средней степени тяжести ввиду наличия температуры тела 38,0°C, слабости, повышенной утомляемости. Сознание ясное, активен. Видимые слизистые оболочки иктеричны; кожные покровы бледноваты. Периферические лимфоузлы не увеличены. При объективном исследовании костно-мышечной, суставной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем патологии не выявлено. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см, пальпация умеренно болезненна. Селезенка не пальпируется, размеры 10×5 см. Стул оформленный, светло-коричневого цвета.

Данные лабораторного обследования пациента при поступлении и при выписке представлены в табл. 1.

При поступлении в общем анализе крови выявлены гипохромная анемия и тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови повышены уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы и С-реактивного белка. Отмечается дефицит железа, трансферрина и витамина В₁₂; значительное повышение ферритина. В коагулограмме незначительное удлинение тромбинового времени до 14,3 сек (норма до 14,1 сек) и уменьшение протромбинового индекса до 78% (норма 80–120%).

На 7-й день сохраняется незначительное повышение гемоглобина; отмечается нормализация показателей MCV, MCH и уровня тромбоцитов, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы; снижение гамма-глутамилтрансферазы, общего и прямого билирубина. На 5-й день заболевания в общем анализе мочи протеинурия (1,34 г/л); цвет насыщенно-желтый. Проба Кумбса отрицательная.

Для подтверждения диагноза ПНГ проведено иммунофенотипирование периферической крови:

Таблица 1 / Table 1

Показатели общего и биохимического анализа крови при поступлении и выписке пациента из стационара /
Indicators of general and biochemical blood analysis at admission and discharge of the patient from the hospital

Показатель	При поступлении	При выписке	Норма
Гемоглобин, г/л	100	107	132–173
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,15	3,09	3,5–5,6
MCV (mean corpuscular volume), фл	80,3	88,7	80–100
MCH (mean concentration hemoglobin), пг	26,4	34,6	26–35
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	66	250	180–320
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	128	39	0–40
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	60	32	0–40
Общий билирубин, мкмоль/л	143,1	31,7	3–20
Прямой билирубин, мкмоль/л	15,19	8,3	0–5
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	398	413	135–225
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	127	79	10–55
Креатинин, мкмоль/л	131	116	71–115
С-реактивный белок, г/л	75,5	-	0–10
Сывороточное железо, мкмоль/л	10	-	11,6–31,3
Трансферрин, г/л	1,41	-	2–3,6
Ферритин, нг/мл	920	-	20–300
Витамин В ₁₂ , пг/мл	146	-	180–914
Фолиевая кислота, нг/мл	7,6	-	3,1–20,5

Примечание. MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците.

Note: MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean concentration hemoglobin.

выявлено повышение суммарной величины эритроцитарного ПНГ-клона (28%), гранулоцитов FLAER-/CD24 (91,4%), моноцитов FLAER-/CD14 (97,6%) при их норме равной нулю.

По результатам ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости выявлены признаки спленомегалии (селезеночный индекс 1133 при норме до 440). Селезеночная вена 11 мм.

Клинический диагноз

На основании полученных данных пациенту был выставлен клинический диагноз «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Гемосидероз. Смешанная анемия легкой степени тяжести. Тромбоцитопения».

Динамика и исходы

Назначено лечение витамином B₁₂ в дозе 500 мкг 1 раз в день внутримышечно, препаратом Сорбифер дурулес по 100 мг 2 раза в день внутрь. Ввиду сохраняющейся лихорадки назначены инфузии 5% глюкозы и физиологического раствора в течение 2 дней.

На 7-й день лечения состояние удовлетворительное, жалоб нет, температура тела 36,5°C. Сохраняются субиктеричность склер, спленомегалия.

Пациент выписан 24.10.2020 с рекомендацией наблюдения и лечения у гематолога.

Дальнейшая история болезни пациента (в том числе была ли назначена патогенетическая терапия и с какой эффективностью) нам неизвестна, так как после выписки из стационара связь с ним была утеряна.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПНГ является редким заболеванием: по данным международного регистра ПНГ, заболеваемость составляет 1–1,5 на 1 000 000 населения в год независимо от пола и возраста с пиком в 30–40 лет [3].

По данным нескольких национальных когортных исследований, медиана выживаемости составляет 10–12 лет, при этом только 28% больных переживают 25-летний рубеж [4, 5]. До 58% случаев смерти связаны с развитием тромбозов, хронической болезни почек, геморрагических осложнений на фоне тромбоцитопении. Эти данные диктуют необходимость клинической настороженности в отношении ПНГ и ранней диагностики в группах риска.

В представленном клиническом случае пациент по собственной инициативе длительно полу-

чал гирудотерапию, что, как нам кажется, позволило избежать тромбозов и фатального исхода. Эффективность гирудотерапии в профилактике тромбозов подтверждена достоверными данными ряда источников литературы, в которых описано, что гирудин способен снижать адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также блокировать фермент тромбин и ингибировать калликреин плазмы крови [6, 7]. Однако в данном клиническом случае прогноз ухудшала хроническая болезнь почек с достаточно высокой протеинурией. В условиях терапевтического отделения городского стационара не было возможности инициировать патогенетическую терапию экулизумабом с целью нормализации функции системы комплемента, несмотря на повышенный уровень лактатдегидрогеназы более чем 1,5 раза, а также лечения хронической болезни почек стадии С3а [8].

Выявленный у пациента при лабораторном исследовании крови дефицит витамина B₁₂ требует, согласно последним клиническим рекомендациям, назначения цианокобаламина в стандартных дозировках. Источники литературы содержат по этому поводу противоречивую информацию: препараты железа, по одним сообщениям [9], могут вызвать гемолитический криз, по другим [10] — их можно назначать пациентам с сидеропенией до начала патогенетической терапии.

Стандартным методом диагностики ПНГ у пациентов с клиническими и лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14/FLAER) методом проточной цитометрии, что и было выполнено [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классическая ПНГ в практике терапевта встречается крайне редко, что затрудняет диагностику рутинными методами обследования. Диагноз может быть заподозрен у пациентов с периодическим синдромом желтухи, сопровождающимся необоснованной лихорадкой, тромбоцитопенией, повышением ферментов печени на фоне провоцирующих факторов. Необходимы тщательный сбор анамнеза пациента, оценка предшествующей терапии и ее эффективность, так как несвоевременная диагностика ПНГ приводит к неправильному лечению и развитию осложнений, порой фатальных.

При подозрении на ПНГ необходимо строго придерживаться алгоритма диагностики, изложен-

ного в клинических рекомендациях по данному заболеванию.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Зиннатуллина Айгуль Рустамовна, ассистент кафедры; адрес: Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru; eLibrary SPIN: 9336-7331; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Соавторы:

Ишмурзин Геннадий Петрович, к.м.н., доцент; e-mail: ishm08@mail.ru; eLibrary SPIN: 2870-3350; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0962-5790>

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1995;86(9):3277–3286.
2. Rother R, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA*. 2005;293(13):1653–1662. doi: 10.1001/jama.293.13.1653
3. Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol Springer*. 2016;103(6):649–654. doi: 10.1007/s12185-016-1995-1
4. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология*. 2014. Т. 9, № 2. С. 20–28. [Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncohematology*. 2014; 9(2):20–28. (In Russ).] doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28
5. Hillmen P, Lewis S, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1259. doi: 10.1056/NEJM199511093331904
6. Федотова Ю.М., Костюкова Ю.И. Гирудотерапия: теория и практика // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017. № 2. С. 22–25. [Fedotova YM, Kostyukova YI. Hirudotherapy: theory and practice. *Scientific Rev Med Sci*. 2017;(2):22–25. (In Russ).]
7. Ефимова А.О. Фармакологические свойства экстракта *Hirudo Medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 17 с. [Efimova AO. Pharmacological properties of *Hirudo Medicinalis* extract, ointment and gel based on it for skin application [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 17 p. (In Russ).]
8. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553–559. doi: 10.1002/ajh.21757
9. Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19–27.
10. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699–3709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Aigul R. Zinnatullina, Assistant Lecturer; address: 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru; eLibrary SPIN: 9336-7331; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Co-authors:

Gennady P. Ishmurzin, MD, PhD, Assistant Professor; e-mail: ishm08@mail.ru; eLibrary SPIN: 2870-3350; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0962-5790>