

Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких

В.А.Стенер¹ ✉, Н.А.Царева^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) – редкая патология неустановленной этиологии, при которой развитие и прогрессирование легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) связано с поражением мелких легочных вен и венул, в т. ч. тромботического характера. Распространенность заболевания составляет 1–2 случая на 10 млн. ВОБЛ характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. **Целью** работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения ВОБЛ у женщины 43 лет с предрасполагающими факторами риска развития заболевания и верифицированной мутацией в гене *EIF2AK4*. **Заключение.** На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ВОБЛ и выбора дальнейшей тактики введения пациента. Отмечено, что для пациентов с ВОБЛ критически важно своевременно установить диагноз и назначить лечение, однако применение ЛАГ-специфической терапии может осложнить процесс развитием отека легких.

Ключевые слова: веноокклюзионная болезнь легких, клиническое наблюдение, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ЛАГ), ЛАГ-специфическая терапия, легочная артериальная гипертензия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки получено письменное информированное согласие на описание и публикацию ее обезличенных клинических данных.

© Стенер В.А., Царева Н.А., 2024

Для цитирования: Стенер В.А., Царева Н.А. Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 595–598. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-595-598

Rare clinical case: pulmonary venoocclusive disease

Valeriya A. Stener¹ ✉, Natal'ya A. Tsareva^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is a rare pathology of unknown etiology when the development and progression of pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with damage to small pulmonary veins and venules, including thrombotic lesions. The prevalence of the disease is 1 – 2 cases per 10 million people. PVOD is characterized by rapid progression and poor prognosis. **The aim** of the work was to demonstrate a rare clinical case of PVOD in a 43-year-old woman who had a predisposing risk factor for the development of the disease and a verified mutation in the *EIF2AK4* gene. **Conclusion.** This clinical case illustrates the difficulties of diagnosing PVOD and choosing the further patient management. It is noted that timely diagnosis and initiation of therapy are critically important for patients with PVOD, while the use of PAH-specific therapy might complicate course of the disease by provoking pulmonary edema.

Key words: pulmonary veno-occlusive disease, clinical case, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy, pulmonary arterial hypertension.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The patient gave written informed consent for description and publication of her anonymized clinical data.

© Stener V.A., Tsareva N.A., 2024

For citation: Stener V.A., Tsareva N.A. Rare clinical case: pulmonary venoocclusive disease. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 595–598 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-595-598

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) — одна из редких патологий, ассоциированных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Этиология ВОБЛ до сих пор не установлена [1]. Ежегодная заболеваемость составляет 1–2 случая на 10 млн. Прогноз ВОБЛ неблагоприятный. Сообщается, что годовая смертность близка к 72 %, а ожидаемая продолжительность жизни составляет 2 года с момента установления диагноза [2]. ВОБЛ впервые описана в 1934 г., однако понимание данного заболевания до сих пор остается неполным [3]. ВОБЛ связана с поражением мелких легочных вен и венул, в т. ч. тромботического характера, которое приводит к повышению давления в легочной артерии (ЛА) и правожелудочковой сердечной недостаточности [4]. Существуют генетически обусловленные наследственные и спорадические формы ВОБЛ. У пациентов с генетически обусловленной наследственной ВОБЛ обнаруживаются биаллельные мутации в гене эукариотического фактора инициации трансляции 2-альфа-киназы 4-го типа (*EIF2AK4*) [5]. Описанные в литературе спорадические случаи зачастую были связаны с факторами риска ВОБЛ, особенно профессиональным воздействием органических растворителей, таких как трихлорэтилен [6]. Клиническая картина и проявления заболевания схожи с таковыми при ЛАГ за редкими отличиями, именно поэтому важна правильная и своевременная верификация диагноза. Ранняя диагностика ВОБЛ имеет решающее значение, поскольку у таких пациентов в ответ на ЛАГ-специфическую терапию без трансплантации легких отмечаются повышение риска развития отека легких и ухудшение прогноза по сравнению с другими формами ЛАГ [7].

Целью работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения ВОБЛ у женщины 43 лет с предрасполагающими факторами риска развития заболевания и верифицированной мутацией в гене *EIF2AK4*.

Клиническое наблюдение

Пациентка 43 лет (1981 года рождения) в 2019 г. стала отмечать слабость, кашель с мокротой после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. В декабре 2022 г. впервые госпитализирована. В результате первичной госпитализации установлен диагноз хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (систолическое давление в ЛА (СДЛА) — 85 мм рт. ст.). Выявлены бронхоэктазия в стадии обострения и гиперурикемия. В январе 2023 г. пациентка перенесла обострение бронхита без госпитализации. В отделение пульмонологии Университетской клинической больницы № 4 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) поступила 30.01.23 с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках (выраженность одышки по шкале mMRC (*Modified Medical Research Council*) — 3 балла), слабость, сонливость, сухой кашель, утомляемость. В анамнезе отмечается хронический аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз и си-

нусит с 2021 г. Вредных привычек нет, наследственность отягощена бронхиальной астмой по материнской линии, у сестры — саркоидоз легких.

У пациентки выявлена профессиональная вредность — работа с органическими растворителями (трихлорэтилен).

При поступлении общее состояние тяжелое. Индекс массы тела — 22,27 кг / м². Кожные покровы и слизистые оболочки бледные. Отмечается цианоз губ, набухшие вены шеи. Увеличение щитовидной железы. Деформация дистальных фаланг пальцев кистей в виде «барабанных палочек», ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Частота дыхательных движений — 24 в минуту, насыщение гемоглобина кислородом (SpO₂) — 89 % на воздухе, при нагрузке снижается до 83 %, на кислородотерапии — 4 л / мин (95 %). Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Аускультативно выслушивается акцент II тона в точке над ЛА, отмечается положительный венозный пульс, частота сердечных сокращений — 70 в минуту, артериальное давление — 130 / 70 мм рт. ст. При диагностике ВОБЛ осуществлен полный комплекс исследований, необходимых для верификации диагноза, установления клинического класса и исключения всех возможных причин развития данного состояния пациентки.

Результаты лабораторных исследований: по данным общего анализа мочи отмечается протеинурия — 0,348 г / л (референсные значения — 0–0,094 г / л), биохимического анализа крови — повышенный уровень мочево́й кислоты — 456 ммоль / л (референсные значения — 154–357 ммоль / л).

Исследование газового состава крови: концентрация углекислого газа — 24 мм рт. ст. (норма — 41–51 мм рт. ст.). Парциальное давление кислорода — 60 мм рт. ст. (норма 35–49 мм рт. ст.), рН — 7,45 (норма — 7,33–7,43). Сократительная способность миокарда правого желудочка по данным эхокардиографического исследования снижена: трикуспидальная регургитация с градиентом 73 мм рт. ст., пиковая систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) — 9 мм, соотношение TAPSE / СДЛА — 0,1 мм / мм рт. ст., фракция выброса — 60 %, выпот в полости перикарда, признаки выраженной легочной гипертензии СДЛА — 88 мм рт. ст. (рис. 1).

По данным комплексной оценки функции легких регистрировалась низкая диффузионная способность легких — 3,41 мл / мин / мм рт. ст. (34 %_{дож.}). Пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) составила 200 м. Обращала на себя внимание выраженная десатурация в процессе выполнения 6-МШТ — SpO₂ сни-

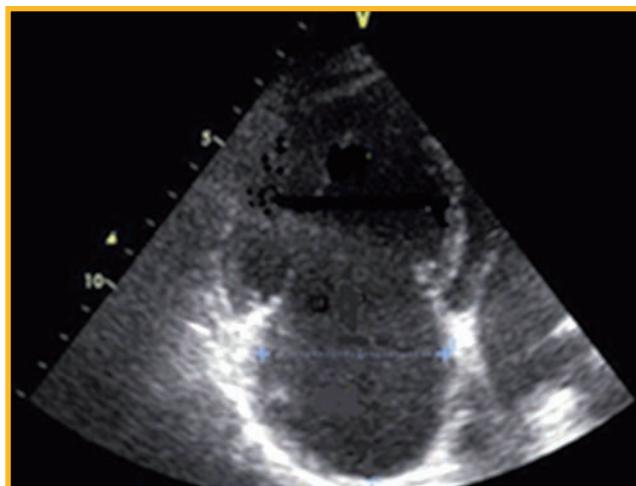


Рис. 1. Эхокардиография. Дилатация правых отделов сердца
Figure 1. Echocardiography. Dilatation of the right heart

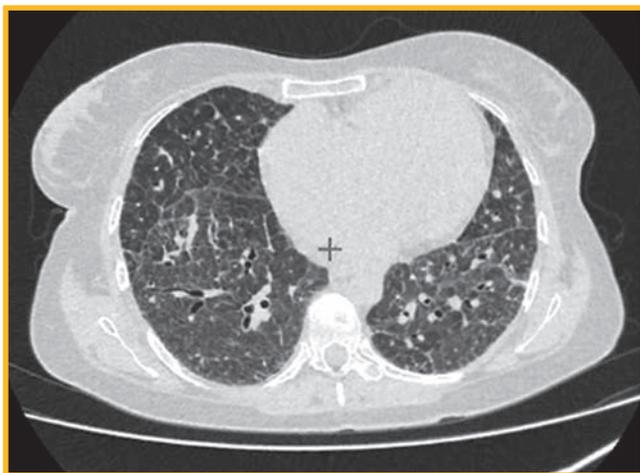


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: центрилобулярное расположение участков «матового стекла», выраженные септальные линии, прикорневая лимфаденопатия

Figure 2. Computed tomography of the chest. Centrilobular arrangement of ground glass areas, emphasized septal lines, hilar lymphadenopathy

зилась с 89 до 83 %. Оценка одышки по шкале Борга повысилась с 3 баллов исходно до 6. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены признаки ВОБЛ: диффузное снижение пневматизации легочной паренхимы с обеих сторон за счет множественных центрилобулярных очагов по типу «матового стекла», выраженные септальные линии и наличие прикорневой лимфаденопатии (рис. 2).

По данным катетеризации правых камер сердца подтвержден прекапиллярный характер легочной гипертензии:

- среднее давление в ЛА — 70 мм рт. ст.;
- легочное сосудистое сопротивление — 18 ед. Вуда;
- давление заклинивания ЛА — 9 мм рт. ст.

На основании результатов исследований установлен диагноз ВОБЛ. Пациентка направлена на генетическое типирование для определения наличия биаллельной мутации 2-альфа-киназы 4-го типа (*EIF2AK4*). При подтверждении данной мутации инициирована терапия ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) силденафилом 20 мг 3 раза в сутки. Рекомендовано рассмотрение вопроса о трансплантации легких.

Обсуждение

Диагностика ВОБЛ в связи с неспецифичностью симптомов вызывает определенные сложности. В настоящее время для верификации диагноза нет необходимости проведения инвазивной манипуляции — открытой биопсии легких с гистологическим подтверждением. Существуют определенные критерии выявления данной патологии:

- снижение диффузионной способности легких < 50 % по данным функциональных легочных тестов;
- тяжелая гипоксемия;
- признаки ЛАГ по результатам КТ ОГК;
- признаки венозного застоя (выраженные септальные линии, центрилобулярное расположение участков «матового стекла», прикорневая лимфаденопатия);

- биаллельная мутация *EIF2AK4* по результатам генетического типирования;
- наличие факторов риска (контакт с органическими растворителями (трихлорэтилен));
- химиотерапия в анамнезе;
- обнаружение сидерофагов в бронхоальвеолярном лаваже при бронхоскопии.

По результатам анализа истории течения заболевания, анамнеза жизни пациентки, при наличии predisposing факторов, данных объективного статуса, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования сформулирован клинический диагноз ВОБЛ.

Вопрос определения тактики дальнейшей терапии пациентки подчеркивается значимостью своевременной диагностики, быстрым течением ВОБЛ и высокой летальностью, однако утвержденного консервативного лечения ВОБЛ пока не разработано. В Европейских рекомендациях по легочной гипертензии последнего консенсуса (2022) выделены всего несколько сообщений о лечении ВОБЛ хирургическим путем [8]. Однако существуют отдельные данные, свидетельствующие о том, что некоторым пациентам с большой осторожностью можно назначать ЛАГ-специфическую терапию [9, 10]. Препаратом выбора в конкретном случае стал ингибитор ФДЭ-5 силденафил 20 мг 3 раза в сутки. По современным представлениям, такая терапия может оказаться полезной, вызывая гемодинамические и функциональные улучшения — регресс вазоконстрикции и ремоделирование сосудов, однако долгосрочный клинический ответ встречается редко. На сегодняшний день единственным вариантом долгосрочного разрешения данной патологии является трансплантация легких.

Заключение

Подобные клинические наблюдения крайне редки. С учетом того, что ВОБЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом и возможностью развития тяжелого отека легких при назначении медикаментозной ЛАГ-специфической терапии, следует отметить, что каждая дополнительная публикация позволяет акцентировать внимание на важности выявления таких пациентов и своевременной диагностике. Обсуждение клинических наблюдений ВОБЛ способствует расширению осведомленности врачей о данной патологии и инициации проведения исследований для осуществления инновационной терапии, при которой следует ожидать улучшения прогноза жизни таких пациентов.

Литература

1. Царева Н.А. Современная классификация и диагностика легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (3): 66–71. Доступно на: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94816>
2. Holcomb B.W. Jr, Loyd J.E., Ely E.W. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000; 118 (6): 1671–1679. DOI: 10.1378/chest.67.4.487.
3. Siddiqui N.A., Charoenpong P. Pulmonary veno-occlusive disease. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585129/>

- Жук Е.А., Кириченко Н.В., Мясоедова С.Е. и др. Особенности диагностики легочной вено-окклюзионной болезни. *Российский кардиологический журнал*. 2012; (3): 88–90. Доступно на: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1234>
- Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 573–606. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/915>
- Montani D., Lau E.M., Descatha A. et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.00814-2015.
- Montani D.; Achouh L.; Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (4): 220–233. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818193bb.
- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS scientific document group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (1): 2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- Fakili F., Duzen I.V., Kaplan M., Bayram N.G. A 24-year-old woman with dyspnea, chest pain, and dry cough. *Chest*. 2021; 160 (5): e503–506. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.064.
- Царева Н.А. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 216–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231.
- Holcomb B.W. Jr, Loyd J.E., Ely E.W. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000; 118 (6): 1671–1679. DOI: 10.1378/chest.674.487.
- Siddiqui N.A., Charoenpong P. Pulmonary veno-occlusive disease. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585129/>
- Zhuk E.A., Kirichenko N.V., Myasoedova S.E. et al. [Diagnostic specifics of pulmonary veno-occlusive disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; (3): 88–90. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1234> (in Russian).
- [Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 3)]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (5): 573–606. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/915> (in Russian).
- Montani D., Lau E.M., Descatha A. et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.00814-2015.
- Montani D.; Achouh L.; Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (4): 220–233. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818193bb.
- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS scientific document group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (1): 2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- Fakili F., Duzen I.V., Kaplan M., Bayram N.G. A 24-year-old woman with dyspnea, chest pain, and dry cough. *Chest*. 2021; 160 (5): e503–506. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.064.
- Tsareva N.A. [Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 216–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231 (in Russian).

Поступила: 31.05.24
Принята к печати: 10.07.24

References

- Tsareva N.A. [Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension]. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (3): 66–71. Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94816> (in Russian).

Received: May 31, 2024

Accepted for publication: July 10, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Стенер Валерия Александровна — студентка V курса Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 201-21-01; e-mail: valerija.stener@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>)
Valeriya A. Stener — 5th year student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 201-21-01; e-mail: valerija.stener@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>)

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natalya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Участие авторов

Стенер В.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста
Царева Н.А. — концепция и дизайн работы, написание и редактирование текста
Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Valeriya A. Stener — collection and processing of the material, text writing, text editing
Natalya A. Tsareva — concept and design of the study, text writing, text editing

Both authors contributed equally to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.