

Информация для цитирования:

Неверов М.Д., Косинова М.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С. СИНОПСИС – РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ОРФАННОГО СОЧЕТАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И КЛОНОМ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ // Медицина в Кузбассе. 2024. №2. С. 72-75.

Неверов М.Д., Косинова М.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С.

Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия



СИНОПСИС – РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ОРФАННОГО СОЧЕТАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И КЛОНОМ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое клональное заболевание, приобретенная форма гемолитической анемии из группы редких (орфанных) болезней. Характерным клиническим проявлением при значительном ПНГ-клоне (обычно более 10 % от общего числа клеток крови) является хронический внутрисосудистый гемолиз, приводящий при его высокой активности к развитию анемии, повышенной склонности к тромбозам и ряду органных нарушений. Для ПНГ типичны также проявления костномозговой недостаточности той или иной степени, а в ряде случаев ассоциация с апластической анемией, реже – миелодиспластическим синдромом и другими гематологическими заболеваниями с костномозговой недостаточностью. В представленной статье описан редкий клинический случай орфанного заболевания – пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) в ассоциации с апластической анемией.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия; апластическая анемия; лечение

Neverov M.D., Kosinova M.V., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Moses K.B., Chernykh N.S.

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SYNOPSIS IS A RARE CASE OF ORPHAN CO-MORBIDITY. EXPERIENCE IN TREATING A PATIENT WITH APLASTIC AND CLONOXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (APG) is a rare clonal disease, an acquired form of hemolytic anemia from the group of rare (orphan) diseases. A characteristic clinical manifestation with a significant APG clone (usually more than 10 % of the total number of blood cells) is chronic intravascular hemolysis, which, with its high activity, leads to the development of anemia, an increased tendency to thrombosis and a number of organ disorders. Manifestations of bone marrow insufficiency of varying degrees are also typical for APG, and in some cases association with aplastic anemia, less often with myelodysplastic syndrome and other hematological diseases with cerebral insufficiency.

This article describes a rare clinical case of orphan disease – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (APG) in association with aplastic anemia.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; aplastic anemia; treatment

В последние десятилетия большое внимание уделяется орфанным заболеваниям, в понимании механизмов патогенеза которых достигнут значительный прогресс и для которых появились новые эффективные методы терапии. Одно из таких заболеваний – пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – редкое клональное заболевание, приобретенная форма гемолитической анемии из группы редких (орфанных) болезней. В основе развития заболевания лежит соматическая мутация гена фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A), кодирующего синтез GPI (гликозил-фосфатидил-инозитольных) протеинов в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК)

[1-3]. Результатом мутации является формирование и экспансия одного или нескольких ПНГ-клонов со сниженным числом или полным отсутствием мембранных гликозил-фосфатидил-инозитольных якорных белков (GPI-протеинов) [4-6].

Характерным клиническим проявлением при значительном ПНГ-клоне (обычно более 10 % от общего числа клеток крови) является хронический внутрисосудистый гемолиз, приводящий при его высокой активности к развитию анемии, повышенной склонности к тромбозам и ряду органных нарушений. Для ПНГ типичны также проявления костномозговой недостаточности той или иной степени, а в ряде случаев ассоциация с апластической анемией (АА), реже – миелодиспластическим синдромом

(МДС) и другими гематологическими заболеваниями с костномозговой недостаточностью, в связи с чем современная классификация, наряду с классической гемолитической ПНГ, предусматривает и ассоциированные варианты заболевания: АА/ПНГ, МДС/ПНГ [7, 8].

Долгие годы лечение ПНГ сводилось к симптоматической поддерживающей терапии. Компенсировать анемию позволяли трансфузии эритроцит-содержащих компонентов и дополнительное назначение препаратов железа и фолатов. При развитии гемолитических кризов проводилась инфузионная дезинтоксикационная терапия, а в некоторых случаях применялись методы экстракорпоральной детоксикации, вплоть до гемодиализа при острой почечной недостаточности [9-11].

Течение и прогноз ПНГ кардинально изменились после появления таргетной терапии с использованием Экулизумаба — моноклонального антитела, блокирующего образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент П., 26 лет, находился в Кузбасской клинической больнице им. С.В. Беляева с диагнозом «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия в сочетании с апластической анемией».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент П, 26 лет. Дебют заболевания с 12.2014 г.: приступообразные боли в области живота, слабость, головные боли. В январе 2015 года появились геморрагические высыпания по телу. При обследовании в ГКБ г. Новокузнецка в гемограмме выявлена панцитопения, трансфузионная зависимость (27.01.15).

С 26.01.15 начата терапия циклоспирином 300 мг/сут в монорежиме. Трепанобиопсия (27.01.2015 г.): В срезах костные балки, утолщение за счет отложения остеоида. В межбалочных промежутках крайне скудный костномозговой состав клеток. В связи с недостаточным ответом, принято решение о проведении иммуносупрессивной терапии: АТГАМ № 1 — 40 мг/кг (10.03-14.03.2015 г.). На 5-й день развилась сывороточная болезнь, в связи с чем циклоспирин был отменен. Терапия циклоспирином 400 мг/сут возобновлена с 30.03.2015. Достигнут частичный регресс панцитопении, достигнута ремиссия.

В апреле 2017 г. рецидив заболевания (развитие тромбоцитопении), рецидивирующей инфекции мочевыделительной инфекции на фоне терапии циклоспирином. Начата терапия такролимусом (0,3-0,5 мг/кг) с положительным эффектом на терапию. Повторная трепанобиопсия (12.2017 г.): морфологическая картина аплазии. Принято решение о возобновлении иммуносупрессивной терапии: циклоспирин 400-300 мг/сут, АТГАМ № 2 40 мг/сут

(23.04-26.04.2018). С достижением частичной ремиссии на 3-й месяц терапии, независимость от трансфузии компонентами крови. На фоне терапии верифицировано развитие почечной токсичной токсичности, ввиду чего доза циклоспирина была редуцирована.

Через год от момента развития клинической пароксизмальной ночной гемоглобинурии, свободный гемоглобин плазмы 0,3 г/л. ПНГ-клон: Эр. суммарно — 48 % (2-тип — 2,5 %, 3-тип — 45,5 %); Гранулоциты — 66,5 %; Моноциты — 76 %; ЦГИ: 46ХУ. Начата терапия экулизумабом, на этом фоне гемолитических кризов не отмечалось.

В мае 2021 г. рекомендована отмена циклоспирина, продолжена специфическая терапия пароксизмальной ночной гемоглобинурии. На фоне отмены циклоспирина в 04.2023 г. отмечена утрата гематологического ответа — снижение уровня тромбоцитов, развитие анемии и нейтропении, ввиду чего прием препарата возобновлен. На фоне возобновления терапии с положительным эффектом, в клиническом анализе крови прослеживался рост уровня тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов. По данным исследования костного мозга от 27.06.23 г. кариотип 46ХУ, в миелограмме — расширение эритрона без признаков миелодисплазии. По данным трепанобиопсии от 09.23 г., обращает на себя внимание отсутствие мегакариоцитов и избыток жировой ткани, что может свидетельствовать о прогрессии костно-мозговой недостаточности — рецидиве апластической анемии. Исследование ПНГ-клона — 97,93 %, эритроцитарный 87,39 %, что свидетельствует об удовлетворительном контроле внутрисосудистого гемолиза, но не исключает внесосудистый гемолиз и рецидив апластической анемии.

29.11.23 г. пациент вновь госпитализирован в связи с развитием генерализованной менингококковой инфекции (менингоэнцефалит), серотип wgr 135. (ранее вакцинация «Менактра» 08.08.2023 г.), на этом фоне развился прорывной гемолиз. На время инфекции терапия циклоспирином отменена, продолжал терапию экулизумабом.

20.02.2024 г. пациент госпитализирован в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. РМ. Горбачевой (г. Санкт-Петербург), выполнено рестадирование: показатели крови соответствуют хорошей частичной ремиссии апластической анемии, данных за миелодиспластический синдром нет (кариотип нормальный мужской, МГИ отр.). Выполнен забор периферической крови на НЛА типирование для дальнейшего поиска возможного донора для проведения аллотГСК. Анемия 1 степени в рамках субоптимального контроля гемолиза ассоциирована с развитием С3-гемолиза (моноспецифическая реакция Кумбса ++.) В настоящее время принято решение об увеличении дозы экулизумаба. В дальнейшем планируется проведение аллотГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместная работа с сотрудниками НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии

им. Р.М. Горбачевой (г. Санкт-Петербург), современная высококвалифицированная диагностика и современный подход к терапии позволили добиться у пациента достижения хорошей частичной ремиссии апластической анемии и удовлетворительного контроля внутрисосудистого гемолиза, обусловленного пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является единственным радикальным способом лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии, однако проведение ТГСК взрослым больным ассоциируется с высокой частотой тяжелых осложнений и, соответственно, высокой летальностью. При доступности патогенетического лечения (Экулизумаб), «классическая» форма

пароксизмальной ночной гемоглобинурии более не является показанием для проведения ТГСК. Однако при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, ассоциированной с другими гематологическими заболеваниями (апластической анемией, миелодиспластическим синдромом), проведение ТГСК может рассматриваться в качестве лечебной опции, согласно показаниям, принятым при данных заболеваниях.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Cermák J, Vítek A, Marinov I, Písacka M, Brabec V. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Vnitř Lek.* 2000; 46(6): 319-322.
2. de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2012; 97(11): 1666-1673. doi: 10.3324/haematol.2012.062828
3. Shasheleva DA, Maschan AA, Shelikhova LN, Petrova UN, Kurnikova EE, Illarionova OI, et al. Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T-lymphocyte depletion and short course of eculizumab in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Therapeutic archive.* 2018; 90(7): 57-64. Russian (Шашелева Д.А., Масчан А.А., Шелихова Л.Н., Петрова У.Н., Курникова Е.Е., Илларионова О.И., и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с деплецией альфа/бета Т-лимфоцитов и коротким курсом экулизумаба у подростков и молодых взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией //Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 7. С. 57-64.) doi: 10.26442/terarkh201890757-64
4. Clinical recommendations – Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – 2021-2022-2023 (11/10/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian (Клинические рекомендации – Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – 2021-2022-2023 (10.11.2021) – Утверждены Минздравом РФ.)
5. Nutritional Support. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. /ed. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Cham (CH): Springer, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5
6. Transfusion Support. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. /ed. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Cham (CH): Springer, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5
7. Bahar B, Tormey C.A. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation the past, present, and future. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(5): 662-667. doi: 10.5858/arpa.2016-0620-RS
8. Ghali MGZ, Davanzo J, Leo M, Rizk E. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(10): 2365-2372. doi: 10.1080/10428194.2019.1594210
9. Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-Azim H, Lehmann LE, Duncan C, Zantek N, et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *Lancet Haematol.* 2020; 7(1): e61-e72. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30201-7
10. Invasive Fungal Infections. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. /ed. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Cham (CH): Springer, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5
11. Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, Ivanova MO, Rudakova TA, Babenko EV, et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients. *Clinical oncohematology.* 2017; 10(3): 333-341. Russian (Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., Иванова М.О., Рудакова Т.А., Бабенко Е.В., и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений //Клиническая онкогематология. 2017. Т. 10, № 3. С. 333-341.)

Сведения об авторах:

НЕВЕРОВ Дмитрий Михайлович, врач гематолог, Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
КОСИНОВА Марина Владимировна, врач гематолог, заместитель главного врача по терапевтической службе, Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: elginas.i@mail.ru

Information about authors:

NEVEROV Dmitry Mikhailovich, hematologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
KOSINOVA Marina Vladimirovna, hematologist, deputy chief physician for therapeutic service, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: elginas.i@mail.ru

Сведения об авторах:

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

Information about authors:

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: rudaeva@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru