

# ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ: ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Е. Ф. Махнырь<sup>1,2</sup>, Н. О. Инасаридзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

<sup>2</sup>кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Нина Отаровна Инасаридзе [umber\\_nude13@mail.ru](mailto:umber_nude13@mail.ru)

**Цель работы** – описать случай диагностики орфанного заболевания – пароксизмальной ночной гемоглобинурии в клинической практике терапевта на амбулаторном приеме.

**Материалы и методы.** Пациентка Ш., 47 лет, в связи с постепенным увеличением в объеме живота, появлением отеков ног, нарастанием одышки, пожелтением кожи, появлением редких, но обильных носовых кровотечений обратилась в б3 поликлиническое отделение ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ». Больная была неоднократно госпитализирована. При обследовании выявлен отечно-асцитический синдром (в связи с чем выполнялось дренирование брюшной полости с эвакуацией более 14 л асцитической жидкости), гемолитическая анемия средней степени тяжести, выраженная тромбоцитопения, лейкопения, значительное повышение маркеров цитолиза и холестаза. В анализе мочи отмечена массивная макрогематурия, лейкоцитурия. Исключались системные заболевания соединительной ткани, вирусные гепатиты, онкопатология. Выполнены: биопсия печени с последующим микроскопическим исследованием микропрепаратов (выявлены признаки неалкогольного стеатогепатита с тенденцией к формированию монобулярного цирроза печени); пробы для диагностики аутоиммунных заболеваний. Пациентка была консультирована хирургом, гематологом.

**Результаты.** В ходе обследования диагностическая и лечебная концепции менялись. Учитывая наличие микроангиопатической Кумбс-негативной анемии, тромбоцитопении, поражения различных органов, главным образом почек, заподозрен атипичный гемолитико-уремический синдром. Проводилась терапия свежезамороженной плазмы, плазмаферез. В связи с невозможностью проведения данной терапии из-за развития аллергической реакции на введение свежезамороженной плазмы, назначен экулизумаб 900 мг 1 раз в неделю внутривенно капельно. Достигнута положительная клиническая и лабораторная динамика (уменьшились одышка, боли в животе, повысился уровень гемоглобина, снизился билирубин, нормализовалось содержание аспарагиновой аминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. На фоне лечения выполнена иммунофенотипическая диагностика на предмет выявления пароксизмальной ночной гемоглобинурии, позволившая подтвердить этот редкий в клинической практике диагноз. По данным иммунофенотипирования периферической крови выявлены: эритроциты тип I (нормальная экспрессия CD59) – 1,2 %, тип III (полный дефицит CD59) – 49,5 %; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 – 83,4 %; гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 – 77,77 %. С учетом тяжелого течения заболевания по жизненным показаниям пациентка продолжает терапию экулизумабом в поддерживающей дозе 1200 мг препарата, каждые 14 (±2) дней.

**Заключение.** Своевременная высококвалифицированная диагностика и современный подход в терапии данного заболевания обеспечили удовлетворительный исход процесса у пациентки с улучшением клинического состояния и благоприятным прогнозом для здоровья.

**Ключевые слова:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь Маркиафавы–Микели, болезнь Штрюбинга–Маркиафавы, болезнь Гарлея, редкое (орфанное) заболевание, экулизумаб, иммунофенотипирование периферической крови, фосфатидилинозитолгликан класса А, гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия

**Для цитирования:** Махнырь Е. Ф., Инасаридзе Н. О. Ночная пароксизмальная гемоглобинурия: путь к диагнозу. Клиницист 2018; 12(3–4):56–61.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-56-61

## PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: THE PATH TO DIAGNOSIS

E. F. Makhnyr<sup>1,2</sup>, N. O. Inasaridze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department;  
8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

<sup>2</sup>Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**The aim** of study was to describe the case of diagnosis of orphan disease – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in clinical practice of the therapist on an outpatient basis.

**Materials and methods.** The patient Sh., 47 years, due to the gradual increase in the volume of the abdomen, the appearance of swelling of the legs, the increase in shortness of breath, yellowing of the skin, the appearance of rare but abundant nosebleeds appealed to 63 polyclinic N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1. The patient was repeatedly hospitalized. During the diagnostic search, additional research methods were carried out: evaluation of laboratory data in dynamics; x-ray of the abdominal cavity; ultrasound examination of the abdominal cavity, kidneys and retroperitoneal space; computed tomography of the abdominal cavity; ultrasound examination of the pelvic organs; liver biopsy followed by microscopic examination of micro-drugs; samples for the diagnosis of autoimmune diseases; immunophenotyping of peripheral blood. The patient was consulted by a surgeon, hematologist.

**Results.** In the course of difficult verification of such rare pathology, diagnostic and therapeutic concepts changed. The patient underwent symptomatic treatment: drainage of the abdominal cavity with evacuation of more than 14 liters of ascitic fluid; therapy with fresh frozen plasma; plasmapheresis. And only after positive clinical and laboratory dynamics during therapy with Eculizumab, immunophenotypic diagnosis was performed, that showed erythrocytes of type I (normal expression of CD59) – 1.2 %, type III (complete deficiency of CD59) – 49.5 %; monocytes with FLAER/CD14 deficiency – 83.4 %; granulocytes with FLAER/CD24 deficiency – 77.77 %. On the basis of these results, the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria was established. Taking into account the severe course of the disease, according to vital indications, the patient continues therapy with Eculizumab at a maintenance dose of 1200 mg every 14 ( $\pm$  2) days.

**Conclusion.** Timely highly qualified diagnosis, a modern approach in the treatment of this disease, provided a satisfactory outcome of the process in the patient with improved clinical condition and a favorable prognosis for health.

**Key words:** paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Marchiafava–Michele disease, Strubing–Marchiafava disease, Harley disease, rare (orphan) disease, Eculizumab, immunophenotyping of peripheral blood, phosphatidylinositol glycan class A, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy

**For citation:** Makhnyr E.F., Inasaridze N.O. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the path to diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(3–4):56–61.

## Введение

Нынешнее состояние вопроса о пациентах с орфанной патологией резюмирует девиз крупнейшего и старейшего ресурса Европы по редким заболеваниям Orphanet, автором которого является основательница портала доктор Сеголен Айме (Segolene Ayme): «Редкие болезни являются редкими, но пациентов с редкими заболеваниями множество» («Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous») [1].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – ультраредкое клональное заболевание крови, относящееся к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных нарушениями фиксации белков на мембранах клеток крови вследствие соматической мутации в X-сцепленном гене фосфатидилинозитолгликана класса А (phosphatidylinositol glycan class A, PIG-A) и характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии из-за неконтролируемой активации системы комплемента.

В МКБ-10 ПНГ относится к классу гемолитические анемии, разделу приобретенные гемолитические анемии и кодируется D59.5.

В 2012 г. в Постановлении Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. опубликован перечень 24 редких заболеваний, в который вошла ПНГ [2]. По данным анализа количества и объемов финансирования больных с редкими и орфанными заболеваниями в нашей стране за 2013 г., наибольший объем финансовых средств был выделен на диагностику и лечение ПНГ, который составил 840,67 млн рублей [3]. Предполагаемая рас-

пространенность ПНГ на 2014 г., по данным M. Preis и С.Н. Lowry, составляет около 1,3 случая на 1 млн человек в популяции [4]. Чаще болеют женщины, соотношение между женщинами и мужчинами равно 1,2:1,0 [5].

Впервые данное заболевание было описано P. Strubing в 1882 г. В это же время изучением ПНГ занимался английский врач G. Harley [6]. Название «болезнь Маркиафавы–Микели» ПНГ получила после описания в 1928 г. этими учеными гемолитической анемии с постоянной гемосидеринурией. Heilmeyer в 1959 г. предложил называть ее анемией Штрюбинга–Маркиафавы [5].

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПНГ различают 3 ее основные формы:

- 1) классическая форма, для которой характерно наличие клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга;
- 2) ПНГ, выявляемая у пациентов с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом или с миелофиброзом при определении клона клеток с ПНГ-фенотипом в периферической крови;
- 3) субклиническая форма заболевания, характеризующаяся наличием минорного клона клеток с ПНГ-фенотипом, отсутствием у пациентов клинических и лабораторных признаков гемолиза [7].

**Цель исследования:** анализ и представление клинического случая ПНГ – редкого заболевания в практике терапевта.

**Клинический случай**

**Больная Ш.**, 47 лет, наблюдается в 63 поликлиническом отделении ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ». Из анамнеза известно, что в феврале 2014 г. в связи с зубной болью в течение 2 нед пациентка принимала до 4 таблеток препарата кетанов. В марте 2014 г. больная отметила увеличение в объеме живота, появление отеков нижних конечностей и одышки, пожелтение кожи, появление редких, но обильных носовых кровотечений. По каналу скорой медицинской помощи была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ».

**Объективно:** состояние средней степени тяжести. Пациентка повышенного питания. Кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. Инфильтрация подкожно-жировой клетчатки на животе. Умеренные отеки обеих стоп и нижних третей обеих голеней. Телеангиэктазии на коже грудной клетки. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 88 уд/мин. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет асциты, мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, светло-коричневый. Мочиспускание свободное, безболезненное. Диурез снижен до 200 мл/сут. Симптом поколачивания отрицательный справа и слева.

В клиническом анализе крови: лейкоциты – 2,7 тыс/мкл, гемоглобин – 79 г/л, эритроциты – 2,1 тыс/мкл, цветовой показатель – 1,12, средний объем эритроцита – 102 фл, тромбоциты – 32 тыс/мкл, СОЭ – 63 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: билирубин общий – 428 мкмоль/л, билирубин прямой – 368 мкмоль/л, общий белок – 51,2 г/л, альбумин – 21,3 г/л, креатинин – 75 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 407 Ед/л, аспаратамино-трансфераза (АСТ) – 190 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 777 Ед/л, сывороточное железо – 8,7 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации – 82 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКДЕР1.

**Коагулограмма:** активированное частичное тромбопластиновое время – 42,7 с, международное нормализованное отношение – 1,62, фибриноген – 2,4 г/л.

Анализ крови на вирус иммунодефицита человека, сифилис, маркеры вирусных гепатитов отрицательны. Полимеразная цепная реакция для выявления РНК вируса гепатита G и ДНК вируса TTV также дала отрицательный результат.

В общем анализе мочи обращал на себя внимание мутный, темно-коричневый цвет, белок в количестве 0,33 г/л, наличие лейкоцитов, сплошь покрывающих поля зрения, значительная бактериурия.

В анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 30 тыс. в поле зрения, эритроциты – 2500, гиалиновые цилиндры – 800, зернистых – 200, бактериурия, желчные пигменты.

**Копрология:** без особенностей, реакция кала на скрытую кровь отрицательная.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Синусы свободны. Тень сердца не расширена.

**УЗИ органов брюшной полости и почек:** контуры печени ровные, крупнобугристые, размер левой доли увеличен до 11 см, правой – до 21 см, эхогенность повышена, структура значительно неоднородна. Визуализируются очаговые изменения по ходу стромы, особенно в области ворот, распространяются на обе доли с уменьшением эхогенности к периферии. Протоковая система дифференцируется плохо, четких очаговых образований не определяется. Гепатикохоледох не расширен, визуализация его крайне затруднена, просвет дифференцируется нечетко: долевые и сегментарные протоки не расширены. Контуры поджелудочной железы неровные, размеры обычные, эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. Жидкости в сальниковой сумке нет. Очаговые изменения отсутствуют. Селезенка увеличена до 15 × 8,5 см, эхоструктура однородная, эхогенность повышена умеренно, очаговые изменения отсутствуют. Почки без особенностей. В нижних отделах брюшной полости и полости малого таза большое количество свободной жидкости. Заключение: признаки выраженного асцита, гепатомегалии, мелкоузловой цирроза печени, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, умеренной спленомегалии.

После консультации хирурга проведена компьютерная томография органов брюшной полости, по результатам которой признаков наличия блока оттока желчи, механической желтухи, внутривенечной, внепеченочной, а также внутрипротоковой панкреатической гипертензии и явлений гипертензии в портальной системе не выявлено. Неоднородность, «мозаичность» перфузии ткани печени, гепатомегалия могут быть следствием воспалительного процесса в паренхиме. Свободная жидкость в полости малого таза, отек забрюшинной клетчатки.

Поставлен основной диагноз: лекарственный гепатит высокой активности с возможным исходом в цирроз печени. Осложнения: Портальная гипертензия. Отечно-асцитический синдром. Синдром холестаза. Желтуха. Хроническая печеночно-клеточная недостаточность. Геморрагический синдром. Тромбоцитопения. Лейкопения. Гиперхромная макроцитарная анемия средней степени тяжести. Гипоальбуминемия. Сопутствующий: Хронический пиелонефрит, стадия обострения.

В течение последующего месяца пациентка находилась в терапевтическом отделении ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ». За время нахождения в стационаре проводилось дренирование брюшной полости с эвакуацией около 14 л темной асцитической жидкости, при анализе которой атипичские клетки не обнаружены, выявлено умеренное наличие мезотелия, 70–80 эритроцитов в поле зрения, 10–15 лейкоцитов в поле зрения.

**УЗИ органов малого таза:** без особенностей.

Анализ крови на онкомаркеры: содержание СА 125, СА 19–9, ракового эмбрионального антигена, альфа-фетопротеина в пределах референсных значений.

После незначительного объективного улучшения ремиссии пиелонефрита пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями обращения к гастроэнтерологу и при необходимости к гематологу.

Тем не менее жалобы у пациентки оставались прежние — беспокоили отеки нижних конечностей, пожелтение склер, слабость.

Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия были расценены как проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности, и в мае 2014 г. пациентка была направлена на биопсию печени.

При микроскопическом исследовании ткани печени: картина неалкогольного стеатогепатита с тенденцией к формированию монобулярного цирроза печени. Индекс гистологической активности по Knodell: 0–4–1–4 (9); стадия фиброза 3–4.

В связи с сохраняющейся трехростковой цитопенией (гиперхромная макроцитарная анемия, выраженная тромбоцитопения, лейкопения) больная консультирована гематологом. Рекомендованный анализ крови для выявления аутоиммунных заболеваний: антитела (АТ) к митохондриям, АТ к двуспиральной ДНК, антиядерные АТ, АТ к кардиолипину (IgG, IgA), АТ к пируватдекарбоксилазному комплексу митохондрий (PDC/M2), АТ к цитозольному антигену (LC-1), АТ к растворимому антигену печени (SLA/LP) были отрицательные. Волчаночный антикоагулянт отрицательный. Пробы Кумбса отрицательные. Компоненты комплемента С3 — 1,4 г/л, С4 — 0,18 г/л, что также является нормальными значениями. И лишь АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину были повышены — 8,0 Ед/мл.

В январе 2015 г. у больной появились жалобы на боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, систематическое послабление стула и изменение цвета мочи. В амбулаторных условиях исключены хирургическая и онкологическая патология. Данное состояние было расценено как гемолитико-уремический синдром (аГУС) у пациентки с циррозом печени, являющийся классическим заболеванием из группы тромботической микроангиопатии (ТМА).

В течение 2 мес больной проводили терапию свежемороженой плазмой (инфузии прекращены в связи с развитием аллергической реакции), затем на базе ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» — плазмаферез, который прекращен в связи с прогрессированием крапивницы.

С мая 2015 г. в связи с сохраняющимися симптомами аГУС пациентке назначен 4-недельный начальный цикл терапии экулизумабом (900 мг 1 раз в неделю внутривенно капельно) с положительной динамикой в клиническом состоянии: наблюдали уменьшение одышки и болей в животе, нормализацию физиологических отклонений, снижение уровня билирубина, нормализацию АСТ и ЛДГ, а также тенденцию к повышению уровня гемоглобина.

Пациентка повторно консультирована гематологом, выполнено иммунофенотипирование периферической крови. Заключение: иммунофенотипическая диагностика ПНГ — эритроциты тип I (нормальная экспрессия CD59) — 1,2 %, тип III (полный дефицит CD59) — 49,5 %; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 — 83,4 %; гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 — 77,77 %.

На основании результатов проведенного обследования диагноз был пересмотрен. Основной диагноз: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, классическая форма. Тромботическая микроангиопатия с поражением почек (острое повреждение почек от 01.2015), печени (ишемическое повреждение), поджелудочной железы (острый панкреатит от 01.2015). Сопутствующий: Цирроз печени, класс А по Чайлд–Пью в исходе неалкогольного стеатогепатита. Портальная гипертензия (отеки, асцит).

С учетом тяжелого течения заболевания (выраженный хронический внутрисосудистый гемолиз, анемический синдром), наличием тяжелых сосудистых осложнений, высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений пациентка продолжает терапию препаратом экулизумаб в поддерживающей дозе 1200 мг каждые 14 ( $\pm 2$ ) дней.

### Обсуждение

Повышение осведомленности врачей о симптомах ПНГ и о проведении скрининговых методов диагностики у пациентов с высоким риском выявления ПНГ — важная задача для здравоохранения ввиду высокой летальности, сопряженной с тромбозами.

Тем не менее термин ПНГ не совсем согласуется с патогенезом и клинической картиной данного заболевания. У части пациентов массивная ночная гемоглобинурия вовсе отсутствует, у остальных носит перемежающийся характер.

Суть патогенеза ПНГ состоит в нарушении регуляции системы комплемента на фоне соматической мутации гена *PIG-A*, располагающегося в X хромосоме. Данный ген необходим для синтеза одноименного гликолипида, препятствующего функции комплемента. Его отсутствие на поверхности прежде всего эритроцитов, а также гранулоцитов и тромбоцитов приводит к нарушению фиксации на мембране этих клеток крови CD55, ускоряющего инактивацию комплемента в условиях ацидоза. Развивающийся в итоге описанного патологического каскада процесс приводит к внутрисосудистому лизису эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, что и обуславливает органные тромботические поражения и высокую летальность.

Подобные клинические симптомы и схожий патогенез имеет аГУС при ТМА.

Поражение микроциркуляторного русла при ТМА обусловлено отеком эндотелиоцитов, их отслойкой от базальной мембраны с расширением субэндотелиального пространства и накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала. Клинически ТМА, как

и ПНГ, проявляется тромбоцитопенией, развивающейся на фоне образования тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей. Также для ТМА характерно наличие микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемии (механический гемолиз) и поражение главным образом почек и органов желудочно-кишечного тракта, что не противоречит диагнозу ПНГ. Более того, в отечественной и зарубежной медицине всем пациентам с тромбозами в сочетании с цитопениями или внутрисосудистым гемолизом, неясными цитопениями, гемолитической анемией с отрицательной пробой Кумбса показано проведение скрининга на ПНГ. В клинической картине нашей пациентки присутствовали ТМА, аГУС, отрицательная проба Кумбса [8].

аГУС, или «комплемент-опосредованная ТМА», — классическое заболевание группы ТМА.

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента являются не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА, в отличие от ПНГ, при которой доказано наличие мутации гена *PIG-A*. В развитии или прогрессировании аГУС основную роль играют триггеры, активирующие систему комплемента. Подобными инициирующими факторами служат инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, грипп H1N1, беременность.

У большинства пациентов с аГУС имеется выраженный отечный синдром с массивными периферическими отеками, вплоть до развития анасарки и полисерозита. Подобные симптомы выявлялись и у нашей пациентки — для разрешения асцита было эвакуировано около 14 л асцитической жидкости. Причиной отеков является резко повышенная сосудистая проницаемость, индуцированная C3а и C5а компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина. Нормальный показатель C3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза [8].

Основным проявлением внутрисосудистого гемолиза, угрожающим жизни пациентов, являются тромбозы различной локализации. Зачастую к клинической картине тромбозов, как и было представлено в описанном клиническом примере, присоединяются симптомы дефицита железа на фоне хронического выведения железа с мочой.

«Золотым стандартом» диагностики ПНГ является проточная цитометрия. Суть данного метода заключается в анализе субпопуляционного состава клеток периферической крови — эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов. Проточная цитометрия позволяет выявить пациентов, имеющих в периферической крови клетки с дефицитом *PIG-A*, что является главным отличительным признаком ПНГ. Лишь проточная цитометрия позволяет провести точную идентификацию патологического клона клеток [9, 10].

ПНГ, как и аГУС, — заболевания с полиорганным поражением и нуждаются в мультидисциплинарном подходе. Важно снизить время диагностики, тем самым уменьшить стресс, связанный с этим процессом для пациентов. У нашей больной диагноз был установлен после годовичного обследования, несмотря на то, что она входила в группу риска выявления ПНГ.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аГУС, в случаях неэффективности плазмотерапии, развитии нежелательных реакций в процессе плазмотерапии (у нашей пациентки прогрессировала аллергическая реакция) следует назначать экулизумаб, что и было сделано [8].

В последние годы экулизумаб с успехом применяется для патогенетической терапии ПНГ, что склонило провести проточную цитометрию и верифицировать диагноз.

Экулизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту комплемента. Препарат блокирует расщепление C5 на C5а и C5b, что препятствует образованию мембраноатакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА. Блокируя терминальный комплекс комплемента, экулизумаб сохраняет интактным проксимальное звено каскада комплемента, что крайне важно для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов [8]. Однако дефицит терминального компонента комплемента сопровождается повышенной чувствительностью к развитию инфекций, вызываемых инкапсулированными микроорганизмами, главным образом к менингококковой инфекции. Поэтому до начала терапии препаратом показана вакцинация против *Neisseria meningitidis*. Начальная терапия: 600 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе 1 раз в неделю (концентрация препарата 5 мг/мл) — 4 нед, 900 мг — на 5-й неделе, далее — 900 мг каждые 14 дней длительно [9, 10].

Организована Международная группа по изучению ПНГ. Миссия данной организации заключается в расширении знаний о ПНГ, ее распространенности, а также в поиске путей оптимизации ранней диагностики и лечения пациентов с диагнозом ПНГ [11].

Известно, что продолжительность жизни больных ПНГ может колебаться от 1 до 30 лет и более (в среднем 10 лет). Примерно 25 % больных живут более 20 лет. По данным M. Bessler и P. Hillmen, острый лейкоз развился у 3 из 366 больных. Причина смерти — чаще всего венозные тромбозы и их осложнения, реже — бактериальные инфекции. В редких случаях наблюдается полная ремиссия и даже выздоровление [10, 12].

**Заключение**

Таким образом, своевременная высококвалифицированная диагностика, современный подход в те-

рапии ПНГ обеспечили удовлетворительный исход процесса у пациентки с улучшением клинического состояния и благоприятным прогнозом для здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orhanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <https://www.orpha.net/>.
- Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26 aprelya 2012 g. № 403 "About the order of maintaining the Federal register of the persons suffering from the life-threatening and chronic progressing rare(orphan) diseases leading to reduction of life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment". (In Russ.)]. URL: <http://base.garant.ru/70168888/>.
- Сура М. В., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В. и др. Анализ количества и объемов финансирования больных с редкими заболеваниями в РФ. Медицинские технологии 2014;(3):43–50. [Sura M. V., Omelyanovsky V.V., Avksentyeva M.V. et al. Analysis of the number and volume of financing of patients with rare diseases in Russia. *Medicinskiiye tehnologii* = Medical Technologies 2014;(3):43–50. (In Russ.)].
- Preis M., Lowrey C. H. Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2014; 89(3):339–41. DOI: 10.1002/ajh.23612.
- Воробьев А. И., Андреев Ю. Н., Баркаган З. С., Буланов А. Ю. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. [Vorobiev A. I., Andreev Yu. N., Barkagan Z. S., Bulanov A. Yu. Guide to hematology. Moscow: Newdiamed, 2005. (In Russ.)].
- Harley G. Inflammations of the liver, and their sequelae; atrophy, cirrhosis, ascites, haemorrhages, apoplexy, and hepatic abscesses. London: Churchill, 2011.
- Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2014;(2):20–8. [Kulagin A. D., Lisukov I. A., Ptushkin V.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2014;(2):20–8. (In Russ.)].
- Козловская Н. Л., Прокопенко Е. И., Эмирова Х. М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015;17(3):242–64. [Kozlovskaya N. L., Prokopenko E. I., Emirova H. M. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ* = Nephrology and Dialysis 2015;17(3):242–64. (In Russ.)].
- Hillmen P., Muus P., Röth A. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162(1):62–73. DOI: 10.1111/bjh.12347.
- Dezern A. E., Borowitz M. J. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders. Part 1. Clinical utility 2018;94(1):16–22. DOI: 10.1002/cyto.b.21608.
- International PNH Interest Group. URL: <https://www.pnhinterestgroup.org>.
- Mitchell R., Salkeld E., Chisolm S. et al. Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the aplastic anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey. *SM Clin Med Oncol* 2017;1(1):1001.

**ORCID авторов/ORCID of authors:**

Е. Ф. Махнырь/E. F. Makhnyr: <https://orcid.org/0000-0002-9255-8831>

Н. О. Инасаридзе/N. O. Inasaridze: <https://orcid.org/0000-0002-8940-5279>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.11.2018. Принята в печать: 31.01.2019.

Article received: 19.11.2018. Accepted for publication: 31.01.2019.