

Клиническое наблюдение манифестации пароксизмальной ночной гемоглобинурии с осложнением в виде тромбоза у подростка

Е.Г. Любимова¹, <https://orcid.org/0009-0005-2941-1756>, lyubimovakozmina@mail.ru

А.А. Джумайтов¹, <https://orcid.org/0009-0007-6649-2182>, nayrat23@yandex.ru

А.А. Антонова² ✉, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>, fduen-2010@mail.ru

О.В. Давыдова², <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>, oksada2009@yandex.ru

П.М. Абдурахимова², <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>, p.abdurakhimova@inbox.ru

¹ Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6

² Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей – это приобретенное орфанное заболевание, пока недостаточно изученное. Диагностические ошибки с отсроченным диагнозом пароксизмальной ночной гемоглобинурии часто встречаются вследствие разнообразия клинической картины и недостаточной осведомленности врачей об этом редком заболевании. На примере клинического случая пациентки с пароксизмальной ночной гемоглобинурией показаны особенности манифестации и течения этого заболевания. Пациентка, 14 лет, в связи с выявленной анемией была госпитализирована в онкологическое отделение Областной детской клинической больницы им. Н.Н. Силищевой (Астрахань). При обследовании выставлен диагноз «железодофицитная анемия тяжелой степени, обильные менструации пубертатного периода». В анализе мочи отмечена микрогематурия, лейкоцитурия. Исключались системные заболевания соединительной ткани, онкологическая патология. Выполнены исследования для диагностики аутоиммунных заболеваний. По мере наблюдения за пациенткой диагностическая и лечебная концепции менялись. Учитывая наличие анемии, умеренной гипербилирубинемии, отрицательной пробы Кумбса и микрогематурии, заподозрена пароксизмальная ночная гемоглобинурия. При проведении цитофлуориметрии был выявлен ПНГ-клон – определен на эритроцитах (12,49%), гранулоцитах (93,7%) и моноцитах (91,1%); ADAMTS13 91%, что позволило подтвердить диагноз «пароксизмальная ночная гемоглобинурия». Классическая пароксизмальная ночная гемоглобинурия в практике педиатра встречается крайне редко, применение рутинных методов исследования приводит к неправильному лечению и развитию осложнений. Своевременная специфическая диагностика и терапия пациентки обеспечили положительную динамику клинико-лабораторных симптомов заболевания и благоприятный прогноз для здоровья.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, редкое заболевание, орфанное заболевание, манифестация, тромбоз, подросток

Для цитирования: Любимова ЕГ, Джумайтов АА, Антонова АА, Давыдова ОВ, Абдурахимова ПМ. Клиническое наблюдение манифестации пароксизмальной ночной гемоглобинурии с осложнением в виде тромбоза у подростка. *Медицинский совет.* 2024;18(19):261–266. <https://doi.org/10.21518/ms2024-359>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of the manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with a complication in the form of thrombosis in a teenager

Evgenia G. Lyubimova¹, <https://orcid.org/0009-0005-2941-1756>, lyubimovakozmina@mail.ru

Aidarbek A. Dzhumaitov¹, <https://orcid.org/0009-0007-6649-2182>, nayrat23@yandex.ru

Alyona A. Antonova² ✉, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>, fduen-2010@mail.ru

Oksana V. Davydova², <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>, oksada2009@yandex.ru

Patimat M. Abdurakhimova², <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>, p.abdurakhimova@inbox.ru

¹ Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia

² Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children is an acquired orphan disease that has not yet been sufficiently studied. Diagnostic errors with delayed diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are common, due to the diversity of the clinical picture and insufficient awareness of doctors about this rare disease. Using the example of a clinical case of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria to show the features of the manifestation and course of this disease. A 14-year-old

patient, due to anemia, was hospitalized in the oncology department of the Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva (Astrakhan). During the examination, the diagnosis was made: severe iron deficiency anemia. Copious menstruation of the puberty period. Microhematuria and leukocyturia were noted in the urine analysis. Systemic connective tissue diseases and oncological pathology were excluded. Studies have been performed to diagnose autoimmune diseases. Survey results. As the patient was monitored, the diagnostic and therapeutic concepts changed. Given the presence of anemia, moderate hyperbilirubinemia, negative Coombs test and microhematuria, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suspected. During cytofluorometry, an APG clone was detected – determined on erythrocytes (12.49%), granulocytes (93.7%) and monocytes (91.1%); ADAMTS13 91%, which confirmed the diagnosis of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the practice of a pediatrician is extremely rare, the use of routine research methods leads to improper treatment and the development of complications. Timely specific diagnostics and therapy provided positive dynamics of clinical and laboratory symptoms of the disease and a favorable prognosis for health.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, rare disease, orphan disease, manifestation, thrombosis, teenager

For citation: Lyubimova EG, Dzhumaitov AA, Antonova AA, Davydova OV, Abdurakhimova PM. Clinical observation of the manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with a complication in the form of thrombosis in a teenager. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):261–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-359>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это ультраредкое приобретенное клональное заболевание на уровне стволовой гемопоэтической клетки, в основе которого лежит соматическая мутация гена фосфатидилинозитолгликана класса PI3-A, приводящая к неконтролируемой активации системы комплемента и образованию мембраноатакующего комплекса, который вызывает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов [1–4]. Это особенно часто случается в ночные часы и приводит к избыточному разрушению тромбоцитов, когда происходит активация прокоагулянтов и сдвиг pH в кислую сторону [5–8]. Клинически это сопровождается хронической гемолитической анемией, перемежающейся или постоянной гемоглобинурией и гемосидеринурией, гипоплазией костного мозга, явлениями тромбоза, почечной недостаточности и легочной гипертензии из-за неконтролируемой активации системы комплемента [9–12].

У части пациентов массивная ночная гемоглобинурия вовсе отсутствует. Тромбоэмболические осложнения возникают примерно у 39% пациентов и являются наиболее распространенной причиной смерти в 40–67% случаев [13, 14]. Венозный тромбоз встречается чаще, чем артериальный. Тромбообразование может затрагивать внутрибрюшные и церебральные вены, однако тромбоз печеночных вен является наиболее распространенным вариантом при ПНГ. Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и тромбоз кожи также относительно распространены [2, 3, 12, 15].

Диагностика ПНГ достаточно сложна, обычно заболевание диагностируется через 2–3 года от первых клинических проявлений. Внутрисосудистый гемолиз разной степени выраженности, тромбозы, органические нарушения и костномозговая недостаточность создают динамически изменяющийся уникальный клинический профиль каждого пациента [4, 10].

В настоящее время основным, ранним и достоверным методом диагностики ПНГ является проточная цитометрия с моноклональными антителами к GPI-якорным протеинам (GPI-AP). Этот метод позволяет выявить 3 типа

эритроцитов – с нормальным, частичным или полным отсутствием экспрессии GPI-AP на поверхности клеток. Наиболее информативным считают определение дефицита GPI-AP на лейкоцитах, а именно гранулоцитах, так как доля аномальных гранулоцитов точнее отражает размер клона ПНГ-клеток и не зависит от трансфузий эритроцитарной массы и массивного гемолиза дефектных эритроцитов, приводящих к заниженной оценке размеров клона [14, 16].

Тем не менее осведомленность врачей о ПНГ остается недостаточной, что обуславливает высокую частоту диагностических ошибок и терапевтической тактики, в особенности это касается уникальных клинических ситуаций, к которым относится ПНГ в детском и подростковом возрасте [4]. Примечательно, что классическая гемолитическая форма заболевания развивается в любом возрасте, пик приходится на третье – четвертое десятилетие жизни, в равной степени болеют женщины и мужчины. Поэтому манифестация у детей и подростков является необычной для данного заболевания [5, 7].

ПНГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциированным с другими патологическими состояниями, характеризующимися костномозговой недостаточностью, в первую очередь – с апластической анемией. ПНГ – заболевание с полиорганным поражением, которое нуждается в мультидисциплинарном подходе. Неправильная трактовка клинико-лабораторных данных приводит к неадекватному лечению, значительной отсрочке в постановке диагноза, увеличению числа осложнений и инвалидизации пациентов [3, 4, 6]. Стандартная терапия гемолиза с применением глюкокортикоидных гормонов, иммунодепрессантов, спленэктомии, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ здесь оказывается не эффективна. Неадекватное лечение может служить дополнительным фактором, провоцирующим тромбоз и присоединение инфекционных осложнений. Только верно поставленный диагноз позволит обосновать назначение современной патогенетической терапии препаратом экулизумаб [17–20].

В связи с этим представляет интерес клинический случай пациентки И. с диагнозом ПНГ, осложненной тромбозом глубоких вен.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок, 14 лет, при поступлении предъявляла жалобы на слабость, головные боли, головокружение, желтушность склер.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1-й беременности, 1-х срочных родов на 38-й неделе с массой тела 2500 г, длиной 45 см. Росла и развивалась соответственно возрасту. Вакцинирована соответственно национальному календарю прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Наследственность отягощена по ишемической болезни сердца по линии отца. Аллергические реакции не выявлены.

Впервые в сентябре 2022 г. при диспансеризации в общем анализе крови (ОАК) было выявлено снижение гемоглобина. Направлена на обследование и лечение в онкологическое отделение, по результатам обследования выставлен диагноз «железодефицитная анемия тяжелой степени, обильные менструации пубертатного периода». После проведенного лечения девочка была выписана под амбулаторное наблюдение гематолога, осматривалась в ноябре 2022 г., антианемическую терапию с января 2023 г. не принимала, контроль ОАК не проводился. Со слов ребенка, периодически отмечались эпизоды слабости, вялости, появление мочи красно-коричневого цвета без дизурии. Контроль общего анализа мочи (ОАМ) не проводился. В мае 2023 г. отмечалось повышение температуры до 38–39 °С. Госпитализирована в Областную инфекционную клиническую больницу им. А.М. Ничоги (Астрахань), где при исследовании ОАК выявлено значительное снижение гемоглобина – до 42 г/л, в биохимическом анализе крови гипербилирубинемия 49,3 мкмоль/л, непрямая фракция 46,7 мкмоль/л, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 333 Ед/л. В ОАМ от 05.05.2023 г. лейкоцитурия до 28–30 в поле зрения, единичные эритроциты. Осмотрена гематологом 05.05.2023 г., рекомендовано проведение заместительной терапии. Ребенок переведен в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии №2 Областной детской клинической больницы. При контрольном исследовании ОАК от 05.05.2023 г. анемия до 42 г/л, в биохимическом анализе крови гипербилирубинемия до 38,8 мкмоль/л. Исследована кровь на антиэритроцитарные антитела, прямой антиглобулиновый тест – результат отрицательный. После консультации гематолога проведена заместительная терапия эритроцитарной взвесью в объеме 789,0 мл. В контрольном ОАК от 06.05.2023 г. гемоглобин 87 г/л, в биохимическом анализе крови повышение значения креатинина до 131 мкмоль/л, мочевины – до 9,56 ммоль/л. В ОАМ от 06.05.2023 г. лейкоцитурия до 10–12–12 в поле зрения, микрогематурия – до 10–11–11 в поле зрения, измененные эритроциты – до 3–4–5 в поле зрения, цилиндры – 1–0–1 в поле зрения.

Для дальнейшего наблюдения и обследования ребенок переведен в онкологическое отделение на гематологические койки.

Данные объективного статуса. Состояние средней степени тяжести. Самочувствие умеренно страдает.

Температура на субфебрильных значениях. Вяловата. Контактная. Сон и аппетит сохранены. Антропометрические показатели: рост 155 см, масса тела 47 кг, индекс массы тела 19,6 кг/м². Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы чистые, влажные, умеренно бледные, субиктеричные. Видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Отеков нет. Подкожная жировая клетчатка развита равномерно. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений 20 в мин, SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 86 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Поколачивание по пояснице безболезненно справа и слева. Щитовидная железа не увеличена, узловые образования не определяются, безболезненна. Половые органы сформированы по женскому типу, правильно. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный справа и слева. Стул регулярный, оформленный.

С 08.05.2023 г. отмечаются жалобы на боль в месте стояния периферического венозного катетера (ПВК), отечность в области стояния ПВК справа. ПВК удален, в течение суток отмечалось повышение температуры до 39 °С, выраженная гиперемия в области стояния ПВК. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) с дуплексным сканированием сосудов верхней конечности: УЗ-признаки тромбофлебита поверхностной вены правого плеча (тромботические массы на протяжении не менее 3,2 см без признаков флотации). Консультирована сосудистым хирургом, даны рекомендации по местному лечению гепаринсодержащими препаратами, нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям. На фоне терапии отмечалась положительная динамика.

В общем анализе крови 07.05.2023 г. сохранялась анемия средней степени тяжести (гемоглобин 88 г/л), ретикулоцитоз до 51%, лейкопения до $3,6 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови от 10.05.2023 г. умеренная гипербилирубинемия до 23,7 мкмоль/л, повышение уровня свободного гемоглобина до 250% и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1640 Ед/л, низкий уровень сывороточного железа 3,1 мкмоль/л, нормальные показатели ферритина 42,24 нг/мл. С учетом анамнеза заболевания, особенностей течения гемолитической анемии с отрицательной пробой Кумбса и характерными изменениями в биохимическом анализе крови, развитием тромбоза поверхностных вен было высказано предположение о развитии у пациентки ПНГ. Биоматериал (кровь) направлен в лабораторию иммунофенотипирования Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) имени Дмитрия Рогачева для проведения проточной цитофлуометрии.

В результате исследования (12.05.2023 г.) был выявлен ПНГ-клон – определен на эритроцитах (12,49%), гранулоцитах (93,7%) и моноцитах (91,1%); для исключения тромботической микроангиопатии исследован уровень ADAMTS13 от 12.05.2023 г. – 91%. Таким образом, диагноз ПНГ был подтвержден.

Для исключения апластической анемии была проведена костномозговая пункция. В миелограмме от 17.05.2023 г. пунктат достаточной клеточности. Кровотворение нормобластическое. Эритроидный росток в точке 1 раздражен преимущественно за счет зрелых форм нормобластов. Индекс Ле/Эр – 1,4. Гранулоцитарный росток представлен всеми стадиями морфологической дифференцировки. Наблюдается задержка вызревания клеток на уровне палочкоядерных нейтрофилов. Мегакариоцит не обнаружен.

При цитогенетическом исследовании костного мозга методом FISH моносомии/делеции 7 не обнаружено. При определении длины теломер методом проточной цитофлуориметрии относительная длина теломер 7,0% (норма 8,2–16,2). Тест с диэпоксидом отрицательный. Соответственно, данных об апластической анемии не обнаружено.

По результатам телемедицинской консультации с НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева от 19.05.2023 г. с учетом подтвержденной классической гемолитической формы ПНГ ребенку назначена специфическая терапия экулизумабом.

После выписки из стационара в течение месяца ребенок наблюдался у участкового педиатра. Отмечались жалобы на головную боль, в дальнейшем усилившиеся (до 8–9 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)). Консультирована неврологом в июне 2023 г., тогда же проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга без контрастного усиления (КУ), данных о наличии изменений очагового и диффузного характера в веществе головного мозга не выявлено. В начале июля 2023 г. появились жалобы на двоение в глазах, косоглазие. Ребенок был повторно госпитализирован в стационар.

В клиническом анализе крови от 06.07.2023 г. зарегистрирована гипохромная анемия средней степени тяжести с ретикулоцитозом, тромбоцитопенией (эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 76 г/л, ретикулоциты 57%, тромбоциты $95 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 51%, лимфоциты 38%, моноциты 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 60 мм/ч, анизоцитоз +, гипохромия ++).

В биохимическом анализе крови от 06.07.2023 г. выявлена умеренная гипербилирубинемия, повышение ЛДГ, С-реактивного белка (СРБ): билирубин общий 34,1 мкмоль/л, билирубин прямой 5,4 мкмоль/л, глюкоза 5,16 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 21,1 Ед/л, АСТ 63,4 Ед/л, щелочная фосфатаза 151 Ед/л, общий белок 8,1 г/л, креатинин 43,3 мкмоль/л, мочевины 4,02 ммоль/л, свободный гемоглобин 250%, ЛДГ 1018 Ед/л, СРБ 247,4 мг/мл.

В общем анализе мочи от 06.07.2023 г.: цвет желтый, прозрачность полная, относительная плотность 1,020, pH 7,0, белок 0,15 г/л, уробилиноген 66 ммоль/л, глюкоза, кетоны отрицательные, лейкоциты 8–9–10 в поле зрения, слизь ++.

Коагулограмма от 06.07.2023 г.: протромбиновое время 13,0 сек, протромбиновый индекс 112%, международное нормализованное отношение 0,87, фибриноген 5,25 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 27,8 сек.

Анализ крови на вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, маркеры вирусных гепатитов – результат отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) с доплерографией сосудов печени от 06.07.2023 г.: в области ствола воротной вены и кармана Рекса лоцируются гиперэхогенные массы общим размером $6,2 \times 1,3$ см (признаки тромбоза воротной вены), отмечаются реактивные изменения печени, поджелудочной железы, дисхолия. По данным УЗИ почек от 06.07.2023 г. патологии не выявлено.

Осмотрена врачом-офтальмологом от 07.08.2023 г.: стойкие диски зрительных нервов обоих глаз. Сходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Миопия слабой степени обоих глаз.

МРТ головного мозга с КУ от 10.07.2023 г.: МР-признаки тромбоза сагиттального синуса слева (до 22–27 мм). Аплазия левой задней соединительной артерии. Ишемического поражения, геморагий и образований вещества головного мозга не выявлено. Эктопии серого вещества и признаков кортикальной дисплазии не выявлено. Ликвородинамика в норме.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОБП с КУ от 12.07.2023 г.: в венозной фазе в просвете воротной вены на уровне бифуркации на правую и левую ветвь определяется гиподенсная структура, плотность +45 ед. Н, неправильной формы, размером $13 \times 23 \times 30$ мм, с распространением на ветви: справа поперечный размер 7 мм, протяженность 28 мм, слева поперечный размер 7,8 мм, протяженность 20 мм. Отмечается центральное расположение структуры со стенозом просвета вены свыше 90% (ложный просвет воротной вены до 24,3 мм, истинный – до 1,7 мм).

С учетом данных МРТ головного мозга и МСКТ ОБП, говорящих о тромбозе сагиттального синуса и воротной вены, а также клинической картины начата антикоагулянтная терапия: гепарин натрия из расчета 18 МЕ/кг/ч внутривенно струйно в течение 24 ч с однократным болюсным введением гепарина натрия из расчета 30 МЕ/кг с последующей коррекцией суточной дозы до 20 МЕ/кг/ч внутривенно струйно в течение 24 ч (по результатам МСКТ ОБП с КУ) под ежедневным контролем ОАК (уровень тромбоцитов) и коагулограммы (АЧТВ).

Принимая во внимание тяжелое течение заболевания (выраженный хронический внутрисосудистый гемолиз, анемический синдром), наличие сосудистых осложнений и высокого риска развития жизнеугрожающих состояний, начата специфическая терапия экулизумабом в дозе 600 мг 1 раз в неделю первые 4 нед., 900 мг на 5-й неделе, в дальнейшем – по 900 мг каждые 2 нед.

На фоне антикоагулянтной терапии клинически отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности головной боли (до 2–3 баллов по ВАШ), уменьшения диплопии. Через 2 нед. от начала антикоагулянтной терапии на контрольных исследованиях отмечается положительная динамика. По данным МРТ головного мозга с КУ от 24.07.2023 г. имеется уменьшение протяженности тромбоза (с 22–27 до 12–14 мм). МСКТ ОБП с КУ от 26.07.2023 г.: тромбоз воротной вены с распространением на правую и левую ветви, в динамике незначительный лизис тромба (в просвете воротной вены гиподенсная структура $8,8 \times 11,8 \times 21,2$ мм (МСКТ от 12.07.2023 г.:

13 × 23 × 30 мм), эксцентричное расположение структуры, ближе к передне-левой стенке, со стенозом просвета свыше 33% (визуализация от 12.07.2023 г.: стеноз свыше 90%).

С учетом положительной динамики по данным визуализации, клинической картины, рекомендаций сосудистого хирурга и клинического фармаколога проведена ротация антикоагулянтной терапии, а именно замена гепарина на ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в день.

На фоне проводимой терапии достигнута положительная клиническая и лабораторная динамика: повысился уровень гемоглобина, нормализовалось содержание ЛДГ.

В клиническом анализе крови от 03.08.2023 г.: эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 85 г/л, ретикулоциты 35%, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 58%, лимфоциты 30%, моноциты 7%, СОЭ 20 мм/ч, анизоцитоз +, пойкилоцитоз +.

Биохимический анализ крови от 03.08.2023 г.: СРБ 2,2 мг/мл, билирубин 37 мкмоль/л, прямой билирубин 4,3 мкмоль/л, креатинин 49,6 мкмоль/л, мочевины 2,85 ммоль/л, свободный гемоглобин 64%, ЛДГ 227 Ед/л.

После объективного улучшения пациента была выписана под наблюдение участкового педиатра с последующим продолжением терапии. Через 3 мес. после начала антикоагулянтной терапии проведены контрольные исследования МСКТ ОБП с КУ, КТ-ангиография сосудов головного мозга: отмечалось полное разрешение тромбоза воротной вены и левого саггитального венозного синуса.

Лечение экулизумабом привело к уменьшению гемолиза у пациентки, однако по прошествии 3 мес. от начала лечения сохраняется анемия средней степени тяжести, ретикулоцитоз до 30%, головная боль, которая также может быть связана с введением экулизумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрисосудистый гемолиз с умеренной или тяжелой анемией, выраженный ретикулоцитоз и увеличение активности ЛДГ являются характерными проявлениями классической ПНГ, в ряде случаев сочетающимися с гемоглобинурией. Ранняя диагностика ПНГ играет важнейшую роль в своевременном назначении эффективного лечения. В терапевтической практике диагностика заболевания иногда растягивается на годы, длительно назначаются неэффективные лекарственные препараты, что увеличивает риск осложнений.

Классическая ПНГ в практике педиатра 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. Необходим тщательный сбор анамнеза, оценка предшествующей терапии и ее эффективность, так как несвоевременная диагностика ПНГ приводит к неправильному лечению и развитию осложнений, таких как тромбоз, способных привести к фатальному исходу. Приведенный клинический случай представляет интерес в связи с редкой встречаемостью данной патологии, трудностью диагностики, дает возможность проследить особенности дебюта, клинического течения ПНГ, картины периферической крови и костномозгового кроветворения.



Поступила / Received 28.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2024

Принята в печать / Accepted 25.08.2024

Список литературы / References

1. Феоктистова ТВ, Зоря ИВ, Гусева СП, Сычева ГМ, Чаплыгина НВ. Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии в сочетании с костномозговой недостаточностью у ребенка: уроки диагностики и современные возможности терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(4):81–84. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-4-81-84>.
2. Feoktistova TV, Zorya IV, Guseva SP, Sycheva GM, Chaplygina NV. Clinical case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in conjunction with bone marrow failure in a child: diagnostics lessons and modern treatment options. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(4):81–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-4-81-84>.
3. Новичкова ГА, Петрова УН, Калинина ИИ, Масчан АА. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2016;(5):15–20. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/b22/2.pdf>.
4. Novichkova GA, Petrova UN, Kalinina II, Maschan AA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children (literature review). *Doctor.Ru*. 2016;(5):15–20. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/b22/2.pdf>.
5. Кучма ГБ, Козлова ЛК, Лебеденко СА, Шевель ЕН. Диагностика и лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии по данным регистра Оренбургской области. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):30–33. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-5/diagnostika-i-lechenie-paroksizmalnoj-nochnoj-gemoglobinurii-po-dannym-registra-orenburgskoj-oblasti/>.
6. Kuchma GB, Kozlova LK, Lebedenko SA, Shevel EN. Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria according to the register of the Orenburg region. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(5):30–33. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-5/diagnostika-i-lechenie-paroksizmalnoj-nochnoj-gemoglobinurii-po-dannym-registra-orenburgskoj-oblasti/>.
7. Шилова ЕР. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия вчера и сегодня – проблемы и решения (лекция). *Вестник гематологии*. 2021;17(1):73–78. Режим доступа: https://bloodscience.ru/wp-content/uploads/2023/05/1_21.pdf.
8. Shilova ER. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria yesterday and today – problems and solutions (lecture). *Bulletin of Hematology*. 2021;17(1):73–78. (In Russ.) Available at: https://bloodscience.ru/wp-content/uploads/2023/05/1_21.pdf.
9. Барламов ПН, Васильева ЭР, Желобов ВГ. Сложность диагностики и эффективность патогенетической терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (на примере клинического случая). *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(3):131–138. <https://doi.org/10.17816/pmj403131-138>.
10. Barlamov PN, Vasilyeva ER, Zhelobov VG. Difficulty of diagnosis and effectiveness of pathogenetic therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (using the example of a clinical case). *Perm Medical Journal*. 2023;40(3):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj403131-138>.
11. Пшеничная ЕВ, Лимаренко МП, Марченко ЕН, Коломенская СА, Шевцова ЕИ. Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии у подростка. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2018;3(2):192–197. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xtbaxb>.
12. Pshenichnaya EV, Limarenko MP, Marchenko EN, Kolomenskaya SA, Shevtsova EI. Clinical observation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a teenager. *Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2018;3(2):192–197. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xtbaxb>.
13. Кулагин АД, Климова ОУ, Добронравов АВ, Рудакова ТА, Голубовская ИК, Лапина АВ и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):11–21. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21>.
14. Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, Rudakova TA, Golubovskaya IK, Lapina AV et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(3):11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21>.

8. Махнырь ЕФ, Инасаридзе НО. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: путь к диагнозу. *Клиницист*. 2018;12(3-4):56–61. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-56-61>.
Makhnyr EF, Inasaridze NO. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the path to diagnosis. *The Clinician*. 2018;12(3-4):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-56-61>.
9. Зиннатуллина АР, Ишмурзин ГП. Трудности диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии в условиях городского терапевтического стационара. *Клиническая практика*. 2022;13(1):118–122. <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>.
Zinnatullina AR, Ishmurzin GP. Difficulties in diagnosing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a city therapeutic hospital. *Clinical Practice*. 2022;13(1):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>.
10. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304–1309. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003812>.
11. Камышева КВ, Колочихина ВД, Макарова ВА, Молоткова СА, Новокрещенова ИА, Рыбалко МС. Трудности диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Смоленский медицинский альманах*. 2023;(2):141–144. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mcbarw>.
Kamyshova KV, Kolochikhina VD, Makarova VA, Molotkova SA, Novokreshchenova IA, Rybalko MS. Difficulties in diagnosing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Smolensk Medical Almanac*. 2023;(2):141–144. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mcbarw>.
12. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804–2811. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>.
13. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28>.
14. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina*. 2023;59(9):1612. <https://doi.org/10.3390/medicina59091612>.
15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985–4996. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381>.
16. Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, Naumova EV, Boyakova EV, Yakunin DI et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31–38. <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.00000000162>.
17. Pelletier J, Ward C, Borloz M, Ickes A, Guelich S, Edwards E Jr. A Case of Childhood Severe Paroxysmal Cold Hemoglobinuria with Acute Renal Failure Successfully Treated with Plasma Exchange and Eculizumab. *Case Rep Pediatr*. 2022;3267189. <https://doi.org/10.1155/2022/3267189>.
18. DeZern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 – clinical utility. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):16–22. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21608>.
19. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36–52. <https://doi.org/10.1111/ejh.13176>.
20. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12-b Suppl.):S14–S20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Г. Любимова

Написание текста – А.А. Антонова

Сбор и обработка материала – А.А. Джумайтов, П.М. Абдурахимова

Редактирование – О.В. Давыдова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Г. Любимова, А.А. Джумайтов, А.А. Антонова, О.В. Давыдова

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgenia G. Lyubimova

Text development – Alyona A. Antonova

Collection and processing of material – Aidarbek A. Dzhumaitov, Patimat M. Abdurakhimova

Editing – Oksana V. Davydova

Approval of the final version of the article – Evgenia G. Lyubimova, Aidarbek A. Dzhumaitov, Alyona A. Antonova, Oksana V. Davydova

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Любимова Евгения Геннадьевна, заведующий онкологическим отделением, врач-гематолог, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; lyubimovakozmina@mail.ru

Джумайтов Айдарбек Алдабергенович, врач – детский онколог, гематолог онкологического отделения, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; nayrat23@yandex.ru

Антонова Алена Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; fduescn-2010@mail.ru

Давыдова Оксана Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; oksada2009@yandex.ru

Абдурахимова Патимат Магомедрасуловна, студент педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; p.abdurakhimova@inbox.ru

Information about the authors:

Evgenia G. Lyubimova, Head of the Oncology Department, Hematologist, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; lyubimovakozmina@mail.ru

Aidarbek A. Dzhumaitov, Pediatric Oncologist, Hematologist of the Oncology Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; nayrat23@yandex.ru

Alyona A. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; fduescn-2010@mail.ru

Oksana V. Davydova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; oksada2009@yandex.ru

Patimat M. Abdurakhimova, Student of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; p.abdurakhimova@inbox.ru