

# Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы)

Г. А. Новичкова, У. Н. Петрова, И. И. Калинина, А. А. Масчан

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

**Цель обзора:** рассмотрение механизмов развития, клинических проявлений пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и подходов к ее диагностике и лечению, прежде всего в детской популяции.

**Основные положения.** ПНГ — редкое клональное заболевание гемопоэтических стволовых клеток, характеризующееся клинической триадой: гемолитической анемией, тромбозами и недостаточностью функции костного мозга. У детей и подростков ПНГ встречается приблизительно в 10 раз реже, чем у взрослых, и отличается большей частотой субклинической формы или сочетания ПНГ с синдромом недостаточности костного мозга, при этом симптом гемоглобинурии может не проявляться.

Наиболее информативный и надежный метод диагностики ПНГ — высокочувствительная проточная цитометрия; детям с костномозговой недостаточностью необходим скрининг для определения клона ПНГ. Современные подходы к лечению включают ингибирование терминальных компонентов системы комплемента препаратом экулизумаб и трансплантацию костного мозга.

В обзоре представлены результаты определения клона ПНГ у детей с приобретенной апластической анемией, поступивших на лечение в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с марта 2012 г. по сентябрь 2015 г.

**Заключение.** Своевременная диагностика ПНГ в сочетании с современными терапевтическими подходами позволяет значительно снизить риск осложнений и улучшить прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия, диагностика, лечение, дети.

## Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children: Literature Review

G. A. Novichkova, U. N. Petrova, I. I. Kalinina, A. A. Maschan

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

**Objective of the Review:** To describe the mechanisms leading to the development of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), its clinical manifestations, and the approaches to diagnosing and treating this illness, primarily in pediatric patients.

**Key Points:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare clonal disorder that affects hematopoietic stem cells, and is characterized by the following triad: hemolytic anemia, thrombosis, and bone-marrow deficiency. In children and adolescents, PNH is ten times less common than in adults, and is more often presented as a subclinical disease or as a combination of bone-marrow deficiency and a stem-cell defect of a polyclonal pattern; while hemoglobinuria may be absent.

For PNH, high-sensitivity flow cytometry is the most informative and reliable diagnostic tool. Children who have bone-marrow deficiency should be screened for a PNH clone. Current treatment options include the inhibition of the terminal complement pathway (Eculizumab) and bone-marrow transplantation.

This review summarizes the results of detecting a PNH clone in children with acquired aplastic anemia who were treated at the Federal State Budget-Funded Institution Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, between March 2012 and September 2015 to receive treatment.

**Conclusion:** In combination with current treatment approaches, timely detection of PNH helps significantly reduce the risk of complications and improve the prognosis.

**Keywords:** paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, diagnosis, treatment, children.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное заболевание крови, характеризующееся гемолитической анемией, костномозговой недостаточностью и повышенным риском развития тромбозов. Как правило, болезнь дебютирует во взрослом возрасте: на случаи заболевания у детей ( $\leq 18$  лет) приходится около 10% в структуре общей заболеваемости [1]. По некоторым оценкам, выживаемость пациентов с ПНГ с момента установления диагноза в общей популяции составляет 65% за 10 лет и 28% за 25 лет [19, 44], а 10-летняя выживаемость в детской популяции — 77,6% [12]. Основной причиной летальных исходов у взрослых с ПНГ служат тромботические осложнения [14], в то время как у детей риск развития тромбозов несколько ниже [49].

Заболевание вызывает соматическая мутация в гене *PIG-A*, расположенном на X-хромосоме и кодирующем субъединицу фермента фосфатидилинозитол-N-ацетилглюкозаминтранс-

феразы [26]. Этот фермент участвует в биосинтезе гликозил-фосфатидилинозитола (GPI) [45] — гликолипида, необходимого для фиксации на клеточной мембране нескольких белков, в том числе CD55 и CD59 (рис. 1) [45]. При ПНГ отсутствие белков CD55 и CD59 на поверхности эритроцитов приводит к деструкции последних системой комплемента [13, 31].

Система комплемента — каскадная система протеолитических ферментов, важная часть как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Комплемент активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым (рис. 2). Все пути активации приводят к формированию C3-конвертазы — ферментного комплекса, расщепляющего компонент комплемента C3 на C3a и C3b [51]. C3b участвует в образовании C5-конвертазы, которая, в свою очередь, расщепляет C5-компонент комплемента на C5a и C5b. C5b начинает формирование мембраноатакующего

**Калинина Ирина Игоревна** — врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: irina.kalinina@fccho-moscow.ru

**Масчан Алексей Александрович** — д. м. н., профессор, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

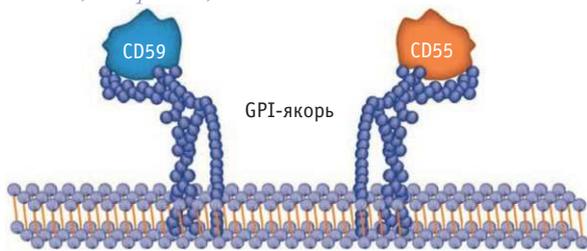
**Новичкова Галина Анатольевна** — д. м. н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

**Петрова Ульяна Николаевна** — врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: uliana.petrova@fccho-moscow.ru

комплекса (МАК), состоящего из C5b, C6, C7, C8 и полимерного C9. На поверхности клетки МАК образует трансмембранный канал, вызывающий осмотический лизис клетки-мишени. В норме CD55 и CD59, расположенные на поверхности клеток, обеспечивают их защиту от системы комплемента: CD55 ускоряет диссоциацию C3-конвертазы [24], а CD59

Рис. 1. Молекулярный дефект при пароксизмальной ночной гемоглобинурии приводит к отсутствию GPI-якоря для «защитных» белков CD59 и CD55 на поверхности клеток (адаптировано из [55]).

*Примечание. Саматическая мутация в гене PIG-A приводит к нарушению биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола (GPI), который служит якорем для многих поверхностных белков, в том числе ингибиторов комплемента CD55 и CD59. CD55 широко представлен на поверхности клеток гемопоэтического ряда; он ингибирует активацию комплемента на уровне C3-конвертазы, защищая собственные клетки от атаки системы комплемента. CD59 предотвращает полимеризацию C9 и образование мембраноатакующего комплекса. Эритроциты и тромбоциты с дефицитом CD55 и CD59 подвергаются атаке системы комплемента, что приводит к лизису эритроцитов и активации тромбоцитов*



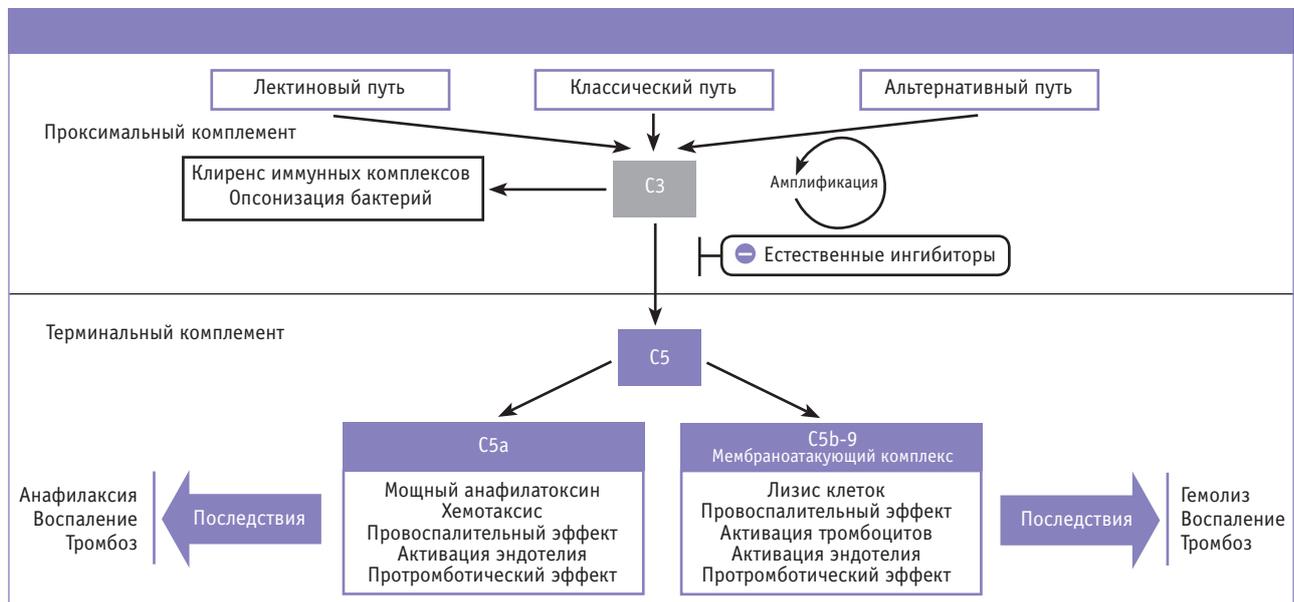
препятствует присоединению белка C9 к формирующемуся комплексу, предотвращая образование МАК [25].

Таким образом, на первом этапе развития ПНГ возникает мутация в гене *PIG-A* полипотентной гемопоэтической стволовой клетки, т. е. формируется GPI-дефицитный клон. При такой мутации дефицит GPI-связанных белков и, следовательно, «защитных» белков CD55 и CD59 наблюдается во всех типах клеток крови, которые являются потомками этого клона. В частности, отсутствие или дефицит ингибиторов комплемента на мембране эритроцитов приводит к их хроническому внутрисосудистому комплементопосредованному гемолизу. Однако для клинического проявления заболевания недостаточно одной мутации в гене *PIG-A* — нужен дополнительный фактор, который позволил бы мутации проявиться. Для возникновения клинической картины ПНГ необходимо достаточно много мутантных клеток. Таким образом, второе независимое событие — экспансия мутантного клона.

Существуют различные гипотезы о механизмах, лежащих в основе экспансии ПНГ-клона, т. е. о причинах конкурентного преимущества при делении клона с мутацией в гене *PIG-A* в костном мозге. Согласно одной из них, в развитие ПНГ, помимо мутации в гене *PIG-A*, вносят вклад аутоиммунные механизмы. Данную гипотезу подтверждают хорошо известное сочетание ПНГ и апластической анемии (АА), в большинстве случаев являющейся аутоиммунным заболеванием [22], а также прямая демонстрация иммунологических нарушений у больных ПНГ [21]. Предполагается, что для реализации цитолитического потенциала аутореактивных цитотоксическим лимфоцитам необходимо интимное взаимодействие с нормальными гемопоэтическими стволовыми клетками, в том числе через определенные GPI-связанные белки (CD58). Вероятно, отсутствие GPI-связанных белков на мембране позволяет клеткам ПНГ-клона избежать опосредованной Т-лимфоцитами аутоиммунной атаки, что дает патологическому клону преимущество в выживании [11, 21].

Рис. 2. Последствия хронической неконтролируемой активации комплемента [56].

*Примечание. Комплемент активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым. Вне зависимости от пути активации образуется C3-конвертаза, которая гидролизует компонент комплемента C3 на C3a и C3b, что запускает дальнейший каскад биохимических реакций, приводящих к образованию белка C5a и формированию мембраноатакующего комплекса. Хроническая неконтролируемая активация комплемента и развивающийся в результате хронический комплементзависимый гемолиз существенно отягощают жизнь пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией*



Согласно другой гипотезе, клетки с мутацией в гене *PIG-A* постепенно приобретают соматические мутации в других генах, обеспечивающие им пролиферативное преимущество перед остальными стволовыми клетками. По предположению авторов, эти дополнительные соматические мутации могут изменять свойства клеточного клона с мутацией *PIG-A*, что также объясняет разнообразие клинического течения болезни у пациентов с ПНГ [43].

Если механизмы, приводящие к гемолизу, хорошо известны, то патогенетические факторы повышенного риска тромбозов и их атипичной локализации при ПНГ изучены недостаточно. В развитие тромботических осложнений при ПНГ вовлечены следующие пути:

- прямая активация комплементом ПНГ-тромбоцитов;
- тромбоз вследствие появления прокоагулянтных микрочастиц или инактивации монооксида азота свободным гемоглобином, высвобождающимся при разрушении эритроцитов;
- нарушение регуляции фибринолиза из-за отсутствия на поверхности клеток GPI-связанного рецептора урокиназоподобного активатора плазминогена [14].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению ПНГ различают три основные формы заболевания [1, 32].

1. *Классическая ПНГ* характеризуется клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза без других признаков недостаточности костного мозга (тромбоцитопении и нейтропении).

2. *ПНГ в сочетании с синдромами недостаточности костного мозга*, например с АА или миелодиспластическим синдромом (МДС), когда при клинических и/или лабораторных признаках внутрисосудистого гемолиза в периферической крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом.

3. *Субклиническая ПНГ (сПНГ)* у пациентов с малым ПНГ-клоном (как правило, менее 1%) и отсутствием клинических и лабораторных проявлений гемолиза или тромбозов. Следует отметить, что данная форма часто сочетается с другими заболеваниями, связанными с недостаточностью костного мозга (АА/сПНГ, МДС/сПНГ).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ

В целом клинические проявления ПНГ, а также механизмы, лежащие в основе этих проявлений, одинаковы у взрослых и детей [49]. Различия состоят только в выраженности и частоте описанных ниже симптомов.

*Анемия.* Анемия при ПНГ часто бывает вызвана несколькими факторами: она может быть результатом гемолиза, дефицита железа вследствие потери свободного гемоглобина с мочой и/или недостаточности костного мозга. Как правило, у пациентов с классической ПНГ наблюдают выраженный внутрисосудистый гемолиз, умеренную или тяжелую форму анемии, ретикулоцитоз и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови. Кроме того, при классической ПНГ отсутствуют морфологические признаки АА/МДС и для таких больных нехарактерны аномалии кариотипа [32]. Нередко ПНГ развивается на фоне синдромов костномозговой недостаточности (АА, МДС, миелофиброз). У таких пациентов часто наблюдает-

ся тяжелая форма тромбоцитопении в сочетании с умеренно повышенной или нормальной активностью ЛДГ [4, 32]. У пациентов с субклинической ПНГ отсутствуют клинические или лабораторные признаки гемолиза, число эритроцитов в пределах нормы. Субклиническую форму ПНГ, часто наблюдаемую у детей, нередко диагностируют на фоне заболеваний, характеризующихся нарушением функции костного мозга, — почти всегда (в 99% случаев) на фоне приобретенной АА. Со временем экспансия ПНГ-клона может приводить к развитию гемолитической формы АА/ПНГ [21]. Интересно, что при врожденных формах костномозговой недостаточности (анемии Фанкони, врожденном дискератозе) практически никогда не встречается ни клинически выраженной, ни латентной ПНГ.

*Тромбозы.* Тромботическими осложнениями обусловлено 40–67% летальных исходов при ПНГ [14]. У пациентов с ПНГ тромбозы развиваются преимущественно во внутривенных венах (печеночной, портальной, брыжеечной, селезеночной) и мозговых венах (сагиттальной, пещеристого синуса), причем наиболее часто возникает тромбоз вен печени, приводящий к развитию синдрома Бадда — Киари. Помимо этого, весьма распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбозы легочной артерии и тромбозы вен кожи [14]. Тромботические осложнения возможны у любого пациента с ПНГ, но в группе наибольшего риска находятся пациенты с большим ПНГ-клоном (> 50% гранулоцитов) [27, 28].

*Недостаточность костного мозга.* Недостаточность костного мозга у пациентов с ПНГ может варьировать от субклинической формы до АА тяжелой степени. Показано, что у пациентов с ПНГ снижено количество клеток-предшественников гемопоэза [23]. У значительной части (30–70%) больных ПНГ со временем развивается выраженная АА [13, 19, 44], так же как у пациентов с АА при полном или частичном восстановлении кроветворения после иммуносупрессивной терапии может развиться ПНГ. Так, ПНГ-клон на момент диагностики АА обнаруживают почти у 40% пациентов [40], его экспансия со временем нередко приводит к появлению клинических симптомов ПНГ.

*Дистония гладкой мускулатуры.* Боль в животе, спазм пищевода, дисфагия и эректильная дисфункция также принадлежат к наиболее распространенным симптомам классической ПНГ. Все эти симптомы являются прямым следствием внутрисосудистого гемолиза, высвобождения свободного гемоглобина и окисления оксида азота (NO) [39]. В норме свободный гемоглобин удаляется из плазмы крови с помощью гемопексина, CD163 и гаптоглобина при участии NO. У пациентов с ПНГ система утилизации свободного гемоглобина перегружена, поэтому свободный гемоглобин накапливается в плазме крови и связывает молекулы NO, что приводит к снижению уровня NO в плазме крови. В нормальных условиях NO синтезируется клетками эндотелия; он необходим для расслабления гладкой мускулатуры, в том числе артериол, а также для ингибирования активации и агрегации тромбоцитов. Гемоглобин-опосредованный дефицит NO ведет к нарушению регуляции тонуса гладкой мускулатуры и к активации тромбоцитов. Дистония гладкой мускулатуры чаще встречается у пациентов с большим ПНГ-клоном и активно протекающим гемолизом [27].

*Другие проявления.* По сравнению с общей популяцией, у пациентов с ПНГ в 6 раз чаще развивается хроническая болезнь почек<sup>1</sup> [18]. Повреждение почечных канальцев

<sup>1</sup> В настоящее время общее признание получила концепция хронической болезни почек (*chronic kidney disease*), предложенная американскими нефрологами (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002*). Хроническая болезнь почек определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение 3 месяцев или более независимо от диагноза. — Примеч. авт.

бывает вызвано тромбозом мелких сосудов и накоплением гемосидерина. Помимо этого, в результате снижения уровня NO и развивающейся вазоконстрикции у больных ПНГ часто наблюдаются легочную гипертензию легкой или средней степени [16, 17].

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ПНГ у детей и подростков встречается реже, чем у взрослых (примерно 10% пациентов с ПНГ младше 21 года) [19, 28, 44, 47]; при этом болезнь возникает в любом возрасте, но обнаруживают ее преимущественно у подростков [8, 50, 53]. Очень часто заболевание длительное время не диагностируют, вследствие чего пациенты не получают адекватного лечения [50, 53]. Клинические проявления ПНГ в детском возрасте несколько отличаются от течения заболевания у взрослых. У детей чаще отмечают субклиническую форму заболевания или ПНГ в совокупности с синдромом недостаточности костного мозга (в частности, с АА, рефрактерной цитопенией) [8, 12, 49, 50], причем симптом гемоглобинурии проявляется не всегда [50]. Тромботические осложнения наблюдают в среднем у 23% (6–50%) больных детского возраста [8, 50, 53].

В нашем исследовании, проводимом с 2012 г. в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России (г. Москва), ПНГ-клон выявлен у половины детей с приобретенной АА (39 из 78 детей). При этом у 29 (74,4%) пациентов клон был минорным (< 1% гранулоцитов), а у 10 (25,6%) размер ПНГ-клона гранулоцитов был равен 1% и более. Тромбозы наблюдали только в двух случаях (у 5,1% детей с АА/ПНГ), и у обоих пациентов размер ПНГ-клона на гранулоцитах превышал 55%. Повышение активности ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы обнаружено у 7 (17,9%) пациентов с АА/ПНГ и только у 1 (2,6%) больного в группе с АА без ПНГ.

Вследствие малого числа наблюдений сведения о клинических проявлениях, течении заболевания и выживаемости у детей весьма ограничены. В последние 5 лет были предприняты попытки масштабного статистического анализа данных о симптомах ПНГ в детской и взрослой популяциях на основании Международного регистра больных ПНГ (Global Registry of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) [47, 48]. Показано, что в обеих популяциях ПНГ с равной частотой встречается у лиц мужского и женского пола. Большинство больных принадлежат к европеоидной расе, но в детской популяции доля пациентов монголоидной расы немного ниже, чем во взрослой группе (7,1% против 17,7%;  $p = 0,017$ ) [47].

На момент включения в исследование размеры клона ПНГ на гранулоцитах у детей и взрослых пациентов различались: у детей они были статистически значимо меньше. Например, клон размером менее 10% наблюдали у 57,3% детей и 39,5% взрослых, а ПНГ-клон размером 50% и более — у 24,7% детей и 38,9% взрослых ( $p = 0,003$  при общем сравнении). АА чаще отмечали у детей, чем у взрослых (77,8% против 54,4%;  $p < 0,001$ ), а МДС, напротив, в детской популяции встречался реже, чем во взрослой (2,0% против 10,2%;  $p = 0,007$ ). Тяжелую форму цитопении (число нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  или число тромбоцитов  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ) чаще наблюдали у детей (33,3% против 13,2% у взрослых;  $p < 0,001$ ), но доля пациентов с гемолизом в детской и взрослой популяциях была сопоставимой (50,0% и 59,5% соответственно). Частота тромботических осложнений у детей и взрослых статистически значимых различий не имела [47].

### ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ

Сегодня наиболее информативным и надежным методом диагностики ПНГ у детей и взрослых признана высокочувствительная проточная цитометрия [3]. Дефицит GPI-связанных белков при ПНГ выявляют при снижении связывания клеток пациента с моноклональными антителами к этим белкам, мечеными флуоресцеинами, а также при иммунофенотипировании клеток периферической крови с использованием флуоресцентно-меченого аэролизина (fluorescein-labeled proaerolysin), который связывается с углеводной частью GPI-якоря [3].

Независимо от возраста у пациентов с ПНГ обнаруживают три типа эритроцитов: клетки I типа с нормальной экспрессией CD55 и CD59, клетки II типа со сниженным количеством этих белков и эритроциты III типа, где соответствующие белки полностью отсутствуют [32]. У большинства пациентов зафиксировано сочетание клеток I и III типов (наиболее распространенный фенотип), у меньшего числа больных — I, II и III типов (второй по частоте фенотип), у некоторых — I и II типов (наименее распространенный фенотип). Такую мозаичность фенотипов необходимо учитывать, так как эритроциты II типа сравнительно устойчивы к гемолизу и у пациентов с большим процентом клеток II типа болезнь протекает сравнительно легко [30].

Анализ дефицита GPI-связанных белков необходим как на эритроцитах, так и на лейкоцитах (моноцитах и гранулоцитах). При этом истинная величина клона ПНГ коррелирует именно с процентным содержанием CD24-дефицитных гранулоцитов, поскольку ПНГ-эритроциты лизируются под действием комплемента [3]. Недавно проведенные трансфузии эритроцитов также влияют на оценку размера клона, так как увеличивают количество нормальных эритроцитов.

*Алгоритм скрининга пациентов детского возраста из групп высокого риска.* Установлено, что ПНГ-клон чаще выявляют у пациентов детского возраста с АА или рефрактерной цитопенией. Так, дефицит GPI-связанных белков обнаружен у 21–41% детей с АА [41, 46, 53] и у 41% детей с рефрактерной цитопенией [2]. В связи с этим всем детям с установленной костномозговой недостаточностью необходим скрининг для определения клона ПНГ. Первичный отрицательный результат не следует расценивать как окончательный: со временем клон может возникнуть или проявиться. По этой причине всем пациентам детского возраста с АА, даже при отсутствии клинических проявлений гемолиза, рекомендован скрининг на ПНГ при постановке диагноза АА, а также как минимум раз в год в ходе последующего наблюдения [3, 49].

В настоящее время наиболее эффективные подходы к лечению ПНГ включают ингибирование терминальных компонентов системы комплемента лекарственным препаратом экулизумаб или трансплантацию костного мозга (ТКМ) [4].

*Экулизумаб* — гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с C5-компонентом системы комплемента, ингибирует его последующее расщепление на C5a и C5b и, следовательно, препятствует формированию МАК [40]. Экулизумаб зарегистрирован на территории РФ в 2011 г., и на сегодняшний день это единственный в мире лекарственный препарат, одобренный для таргетного лечения ПНГ. Эффективность и безопасность экулизумаба у взрослых пациентов продемонстрированы в двух международных исследованиях фазы III [7, 20]. Препарат позволяет добиться значительного уменьшения внутрисосудистого гемолиза, снижения риска развития тромбозов и трансфузионной зависимости, а также существенно снизить выраженность симптомов, опре-

деляющих качество жизни пациентов с ПНГ. Наиболее серьезным следствием блокирования терминального компонента комплемента является повышенный риск развития инфекций *Neisseria* spp, главным образом менингококковой инфекции (приблизительно 0,5% в течение года или 5% после 10 лет) [4]. По этой причине экулизумаб следует назначать только пациентам, прошедшим вакцинацию от менингококка.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования фазы I/II по оценке эффективности и безопасности применения экулизумаба у детей и подростков с ПНГ [35]. В исследовании участвовали 7 пациентов в возрасте 11–17 лет: четверо детей с классической ПНГ и трое — с ПНГ на фоне АА. Участники эксперимента хорошо переносили терапию экулизумабом; лечение позволило добиться полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, стабилизировать гематологические показатели, а также значительно уменьшить выраженность других проявлений ПНГ [35]. Результаты эксперимента хорошо согласуются с данными исследований по применению экулизумаба у взрослых с ПНГ, что обосновывает применение препарата для лечения ПНГ у детей и подростков.

Терапия экулизумабом показана пациентам детского возраста с активно протекающим заболеванием и при невозможности аллогенной ТКМ (например, при отсутствии донора или отказе от трансплантации). Вопрос о выборе терапии у больных с классической формой ПНГ и тромботическими осложнениями в анамнезе остается открытым: согласно некоторым исследованиям, таким пациентам ТКМ не может быть рекомендована в качестве основного метода терапии в связи с высоким риском осложнений и смерти [6, 33]. У этих больных лечение экулизумабом может стать терапией выбора.

**Трансплантация костного мозга.** Появление экулизумаба существенно повлияло на терапию ПНГ. Тем не менее аллогенная ТКМ остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при данном заболевании. В связи с этим у детей ТКМ проводят в рамках стандартных показаний при аплазии кроветворения (АА/ПНГ и АА/сПНГ) и в редких случаях клональной трансформации ПНГ в МДС/острый лейкоз. ТКМ может быть разумной альтернативой для пациентов, не отвечающих на терапию экулизумабом [10], или при тяжелой форме панцитопении, вызванной сопутствующей недостаточностью костного мозга.

**Российский опыт.** На заседании Национального гематологического общества 14 февраля 2014 г. представлены и одобрены клинические рекомендации по диагностике и лечению ПНГ [1]. Они включают методы и критерии диагностики ПНГ, показания для скрининга и оптимальную терапевтическую тактику, предполагающую применение таргетного

препарата экулизумаб, ТКМ и симптоматической терапии. В целом российские рекомендации не отличаются от международных подходов к диагностике и лечению ПНГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое заболевание, для изучения механизмов развития которого потребовались объединенные знания таких областей, как биохимия, молекулярная биология и генетика. Сведения об участии системы комплемента в развитии заболевания позволили создать препарат экулизумаб, существенно изменивший естественное течение болезни. В то же время анализ результатов терапии экулизумабом приводит к более глубокому пониманию патофизиологии ПНГ и, что еще важнее, к разработке новых подходов, направленных на ингибирование компонентов комплемента. Так, в редких случаях при терапии экулизумабом у пациентов с ПНГ развивается С3-опосредованный внесосудистый гемолиз [15, 36]; соответственно, в настоящее время проводятся разработка и доклинические исследования новых агентов, действующих на уровне С3-компонента комплемента [34, 37, 42]. Кроме того, на терапевтический ответ при использовании экулизумаба могут влиять различные генетические факторы (например, полиморфизм генов, кодирующих C5 и CR1 [29, 33]), в связи с чем нужны дальнейшие фармакогенетические исследования, которые позволят «подстроить» лечение под каждого конкретного пациента.

Одно из современных направлений исследования ПНГ — изучение особенностей болезни в разных подгруппах (в детской популяции, у представителей разных рас). Обнаружено, в частности, что, наряду с существенным сходством клинических проявлений заболевания в детской и взрослой популяциях, ПНГ у детей характеризуется некоторыми особенностями, которые нужно учитывать при установлении диагноза и последующем ведении. Согласно нашим наблюдениям и данным литературы, ПНГ у детей значительно чаще сопровождается синдромом недостаточности костного мозга, чем у взрослых. Тромботические осложнения этого заболевания характеризуются тяжелым течением и достаточно часто регистрируются у детей, что отмечено и в группе пациентов с ПНГ, находившихся на лечении в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России. Своевременная диагностика ПНГ в сочетании с современными терапевтическими подходами позволяет значительно снизить риск таких осложнений и улучшить прогноз заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В., Шилова Е. Р. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология*. 2014. Т. 9. № 2. С. 20–28.
- Aalbers A. M., van der Velden V. H., Yoshimi A., Fischer A. et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS // *Leukemia*. 2014. Vol. 28. N 1. P. 189–192.
- Borowitz M. J., Craig F. E., Digiuseppe J. A., Illingworth A. J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // *Cytometry. Part B (Clin. Cytom.)*. 2010. Vol. 78. N 4. P. 211–230.
- Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2014. Vol. 124. N 18. P. 2804–2811.
- Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // R. Hoffman, E. J. Benz, S. Shattil et al., eds. *Hematology — Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. P. 419–427.
- Brodsky R. A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica*. 2010. Vol. 95. N 6. P. 855–856.

- Brodsky R. A., Young N. S., Antonioli E., Risitano A. M. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2008. Vol. 111. N 4. P. 1840–1847.
- Curran K. J., Kernan N. A., Prockop S. E., Scaradavou A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients // *Pediatr. Blood Cancer*. 2012. Vol. 59. N 3. P. 525–529.
- De Latour R. P., Mary J. Y., Salanoubat C., Terriou L. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories // *Blood*. 2008. Vol. 112. N 8. P. 3099–3106.
- DeZern A. E., Dorr D., Brodsky R. A. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Eur. J. Haematol*. 2013. Vol. 90. N 1. P. 16–24.
- Gargiulo L., Lastraioli S., Cerruti G., Serra M. et al. Highly homologous T-cell receptor beta sequences support a common target for autoreactive T cells in most patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2007. Vol. 109. N 11. P. 5036–5042.
- Ge M., Shi J., Li X., Shao Y. et al. Clinical features and survival of asian pediatric patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China // *Acta Haematol*. 2015. Vol. 134. N 1. P. 1–6.

13. Ham T. H., Dingle J. H. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic Hemolytic Anemia with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement // *J. Clin. Invest.* 1939. Vol. 18. N 6. P. 657–672.
14. Hill A., Kelly R. J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2013. Vol. 121. N 25. P. 4985–4996.
15. Hill A., Rother R. P., Arnold L., Kelly R. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization // *Haematologica.* 2010. Vol. 95. N 4. P. 567–573.
16. Hill A., Rother R. P., Wang X., Morris S. M. Jr. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Br. J. Haematol.* 2010. Vol. 149. N 3. P. 414–425.
17. Hill A., Sapsford R. J., Scally A., Kelly R. et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 158. N 3. P. 409–414.
18. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85. N 8. P. 553–559.
19. Hillmen P., Lewis S. M., Bessler M., Luzzatto L. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. N 19. P. 1253–1258.
20. Hillmen P., Muus P., Duhrsen U., Risitano A. M. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2007. Vol. 110. N 12. P. 4123–4128.
21. Karadimitris A., Manavalan J. S., Thaler H. T., Notaro R. et al. Abnormal T-cell repertoire is consistent with immune process underlying the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2000. Vol. 96. N 7. P. 2613–2620.
22. Lewis S. M., Dacie J. V. The aplastic anaemia — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome // *Br. J. Haematol.* 1967. Vol. 13. N 2. P. 236–251.
23. Maciejewski J. P., Sloand E. M., Sato T., Anderson S. et al. Impaired hematopoiesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/aplastic anemia is not associated with a selective proliferative defect in the glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient clone // *Blood.* 1997. Vol. 89. N 4. P. 1173–1181.
24. Medof M. E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes // *J. Exp. Med.* 1984. Vol. 160. N 5. P. 1558–1578.
25. Meri S., Morgan B. P., Davies A., Daniels R. H. et al. Human protectin (CD59), an 18,000–20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers // *Immunology.* 1990. Vol. 71. N 1. P. 1–9.
26. Miyata T., Takeda J., Iida Y., Yamada N. et al. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis // *Science.* 1993. Vol. 259. N 5099. P. 1318–1320.
27. Moyo V. M., Mukhina G. L., Garrett E. S., Brodsky R. A. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using modern diagnostic assays // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 126. N 1. P. 133–138.
28. Nishimura J., Kanakura Y., Ware R. E., Shichishima T. et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan // *Medicine (Baltimore).* 2004. Vol. 83. N 3. P. 193–207.
29. Nishimura J., Yamamoto M., Hayashi S., Ohyashiki K. et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N 7. P. 632–639.
30. Parker C. J. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. Vol. 2011. N 1. P. 21–29.
31. Parker C. J., Baker P. J., Rosse W. F. Increased enzymatic activity of the alternative pathway convertase when bound to the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *J. Clin. Invest.* 1982. Vol. 69. N 2. P. 337–346.
32. Parker C., Omine M., Richards S., Nishimura J. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106. N 12. P. 3699–3709.
33. Peffault de Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D. et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica.* 2012. Vol. 97. N 11. P. 1666–1673.
34. Qu H., Ricklin D., Bai H., Chen H. et al. New analogs of the clinical complement inhibitor compstatin with subnanomolar affinity and enhanced pharmacokinetic properties // *Immunobiology.* 2013. Vol. 218. N 4. P. 496–505.
35. Reiss U. M., Schwartz J., Sakamoto K. M., Puthenveetil G. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Pediatr. Blood Cancer.* 2014. Vol. 61. N 9. P. 1544–1550.
36. Risitano A. M., Notaro R., Marando L., Serio B. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab // *Blood.* 2009. Vol. 113. N 17. P. 4094–4100.
37. Risitano A. M., Ricklin D., Huang Y., Reis E. S. et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2014. Vol. 123. N 13. P. 2094–2101.
38. Rondelli T., Risitano A. M., Peffault de Latour R., Sica M. et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica.* 2014. Vol. 99. N 2. P. 262–266.
39. Rother R. P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // *Jama.* 2005. Vol. 293. N 13. P. 1653–1662.
40. Rother R. P., Rollins S. A., Mojcik C. F., Brodsky R. A. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25. N 11. P. 1256–1264.
41. Scheinberg P., Marte M., Nunez O., Young N. S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine // *Haematologica.* 2010. Vol. 95. N 7. P. 1075–1080.
42. Schmidt C. Q., Bai H., Lin Z., Risitano A. M. et al. Rational engineering of a minimized immune inhibitor with unique triple-targeting properties // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190. N 11. P. 5712–5721.
43. Shen W., Clemente M. J., Hosono N., Yoshida K. et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. N 10. P. 4529–4538.
44. Socie G., Mary J. Y., de Gramont A., Rio B. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology // *Lancet.* 1996. Vol. 348. N 9027. P. 573–577.
45. Takahashi M., Takeda J., Hirose S., Hyman R. et al. Deficient biosynthesis of N-acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol, the first intermediate of glycosyl phosphatidylinositol anchor biosynthesis, in cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *J. Exp. Med.* 1993. Vol. 177. N 2. P. 517–521.
46. Timeus F., Crescenzo N., Longoni D., Doria A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. N 7. P. e101948.
47. Urbano-Ispizua A., Muus P., Schrezenmeier H., Almeida A. M. et al. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients, in 57th American Society of Hematology Annual Meeting, abstract 3341. Orlando, FL, 2015.
48. Urbano-Ispizua A., Schrezenmeier H., Muus P., Maciejewski J. P. et al. Clinical characteristics of classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in pediatric patients: a comparison with classic PNH in adults. An International PNH Registry Study, in 53th ASH Annual Meeting & Exposition, abstract 2102. San Diego, CA, 2011.
49. Van den Heuvel-Eibrink M. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. N 1. P. 11–16.
50. Van den Heuvel-Eibrink M. M., Bredius R. G., te Winkel M. L., Tamminga R. et al. Childhood paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 128. N 4. P. 571–577.
51. Walport M. J. Complement. First of two parts // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. N 14. P. 1058–1066.
52. Wanachiwanawin W., Siripanyaphinyo U., Piyawattanasakul N., Kinoshita T. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia // *Eur. J. Haematol.* 2006. Vol. 76. N 6. P. 502–509.
53. Ware R. E., Hall S. E., Rosse W. F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. N 14. P. 991–996.
54. Yoshida N., Yagasaki H., Takahashi Y., Yamamoto T. et al. Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 142. N 3. P. 427–435.
55. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L. T., Loirat C. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies // *Nat. Rev. Nephrol.* 2012. Vol. 8. N 11. P. 643–657.
56. Hill A., Richards S. J., Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 137. N 3. P. 181–192. ■

Библиографическая ссылка:

Новичкова Г. А., Петрова У. Н., Калинина И. И., Масчан А. А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы) // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 15–20.