

УДК [616.155.194.7+616.633.963.42]:616.419-089.843-085

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА СОЛИРИС В ПРЕД- И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Кузнецова Е.Ю.<sup>1</sup>, Сырцева Е.Б.<sup>2</sup>, Ольховик Т.И.<sup>2</sup>, Михалев М.А.<sup>2</sup>, Соколова-Попова Т.А.<sup>1</sup>, Савяк Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, e-mail: office@krasnil.ru;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

В статье приводится случай успешного лечения больной со сверхтяжелой формой апластической анемии в сочетании с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и хроническим гемолизом. Интерес клинического случая в том, что больной одновременно проводилось лечение выраженного внутрисосудистого гемолиза, обусловленного пароксизмальной ночной гемоглобинурией и сверхтяжелой формы апластической анемии. Учитывая выраженность внутрисосудистого гемолиза перед и после процедуры аллогенной трансплантации костного мозга, больной проведен короткий индукционный курс терапии препаратом Солирис (Экулизумаб) 600мг/сут в вену Д-8, Д-1, Д+10. Аллогенная трансплантация костного мозга больной проведена от сиблинга (родной сестры). В настоящее время функционирование трансплантата удовлетворительное, без потребности в ростовых факторах и заместительных гемотрансфузиях. Проявлений реакции «трансплантат против хозяина» не наблюдалось, была продолжена иммуносупрессивная терапия циклоспорином А.

Ключевые слова: Апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, солирис, трансплантация костного мозга (ТКМ), заболевания крови.

## CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PATIENTS WITH WITH APLASTIC ANEMIA AND PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WITH THE DRUG SOLIRIS IN PRE ANDPOSTTRANSPLANTATION

Kuznetsova E.Yu.<sup>1</sup>, Syrtseva E.B.<sup>2</sup>, Olkhovyk T.I.<sup>2</sup>, Mikhalev M.A.<sup>2</sup>, Sokolova-Popova T.A.<sup>1</sup>, Savyak L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: office@krasnil.ru;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

The article presents a case of successful treatment of a patient with a heavy form of aplastic anemia in combination with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and chronic hemolysis. Interest the clinical case that at the same time the patient was treated with a pronounced intravascular hemolysis due to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and ultra-heavy forms of aplastic anemia. Given the severity of vnutrisosudistogo hemolysis before and after allogeneic bone marrow transplantation procedures patients underwent a short induction course of therapy with the drug SOLIRIS (Eculizumab) 600mg/d/V, D-8, D-1, D+10. The patient underwent allogeneic bone marrow transplantation from one's sibling (sister). Currently functioning transplant is satisfactory, without the need for growth factors and substitution transfusion. Manifestations of reaction "graft versus host" was not observed, continued immunosuppressive therapy with cyclosporine.

Keywords: Aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, SOLIRIS, bone marrow transplantation (BMT), diseases of the blood.

Это заболевание впервые было описано в 1888 г. Паулем Эрлихом. Название апластическая анемия был предложено в 1904 г. Чауфордом. Частота ежегодной встречаемости заболевания от 6 до 13 случаев на 1 000 000 населения. Апластическая анемия (АА) –

заболевание крови, при котором в результате угнетения костномозгового кроветворения формируется панцитопения [1]. Иммуная агрессия, направленная на гемопоэтические клетки – предшественники за счет активности Т-лимфоцитов и киллеров, является основным механизмом нарушения кроветворения при апластической анемии. Отмечается гиперпродукция цитокинов, подавляющих гемопоэтические клетки и стимулирующих активацию Т-лимфоцитов [2]. В микропрепаратах костного мозга при апластической анемии отмечается полное опустошение костного мозга, присутствуют мелкие очаги гемопоэза [3]. Микроокружение костного мозга играет большую роль в развитии гемопоэтических клеток и в функционировании костного мозга, которое в свою очередь зависит от сети микроциркуляции мозга. Плотность сосудов костного мозга (плотность микроциркуляции) у больных с апластической анемией низкая. Это играет определенную роль в патофизиологии недостаточности мозга. Не исключено, что применение проангиогенных агентов в терапии апластической анемии сыграет определенную роль в восстановлении функции костного мозга.

Лечение апластической анемии [2]:

1. Терапия, направленная на восстановление костного мозга.
2. Заместительная терапия компонентами крови, лечение и профилактика инфекционных осложнений.
3. Дополнительные методы лечения апластической анемии
  - стероиды;
  - спленэктомия;
  - стимулирующие колонии факторы.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – Болезнь Гарлея, болезнь Маркиафавы – Микели, болезнь Штрюбинга – Маркиафавы – это приобретенное, прогрессирующее системное заболевание, при котором наблюдается внутрисосудистый гемолиз. Заболеваемость ПНГ достигает примерно 1 случай на 1000 000 жителей в год. Причиной является соматическая мутация в стволовой клетке, развивается тотальная цитопения с вовлечением в процесс тромбоцитов и лейкоцитов. Формируются тромбозы, нарушается деятельность многих органов, в том числе физиологическая и иммунная несостоятельность костного мозга [4]. Следует помнить, что следует проводить дифференциальную диагностику пароксизмальной ночной гемоглобинурией у пациентов с цитопенией. Поскольку приобретенную недостаточность клеток кроветворения можно дифференцировать между такими заболеваниями, как апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелодиспластический синдром, а также возрастная дегенерация костного мозга у совершенно здоровых людей, и синдромах с

неопухолевым процессом, следует, по мере возможности, методом секвенирования уточнять патогенетическую мутацию при синдроме недостаточности кроветворения.

Называют три формы Пароксизмальной ночной гемоглобинурии:

- Классическая форма с признаками гемолиза.
- ПНГ у пациентов с апластической анемией.

Субклиническая форма заболевания у пациентов без клинических и лабораторных признаков гемолиза, но при наличии малого клона клеток с признаками Пароксизмальной ночной гемоглобинурии [4].

Лечение Пароксизмальной ночной гемоглобинурии, представленное ранее: трансфузии компонентов крови, терапия гемолиза, дефицита железа, стимуляторы развития молодых форм эритроцитов, противовоспалительные препараты. Главным образом, терапия носила симптоматический и полиативный характер [5].

Аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) на данный момент является единственным радикальным методом лечения Пароксизмальной ночной гемоглобинурии. ТКМ сопряжена с высокой летальностью и развитием осложнений. Кроме того, в посттрансплантационный период иногда происходит восстановление ПНГ-клона и рецидив Пароксизмальной ночной гемоглобинурии [4].

В связи с высоким риском развития осложнений алло-ТКМ проводится при аплазии кроветворения (АА /ПНГ и АА/ субклиническая ПНГ), а также при злокачественной клональной трансформации Пароксизмальной ночной гемоглобинурии в Миелодиспластический синдром, острый лейкоз [6].

На сегодняшний день единственным эффективным препаратом патогенетической терапии Пароксизмальной ночной гемоглобинурии является экулизумаб (Солирис<sup>®</sup>, AlexionPharmaceuticals, Cheshire, CT). Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с компонентом, что препятствует расщеплению группы С-компонента комплемента, при этом угнетается формирование мембранатакующего комплекса [4;7]. Эффективность назначения доказана только у пациентов, перенесших трансфузию крови, или ее компонентов. Препарат с осторожностью применяют у пациентов, являющихся носителем, или имеющих активную форму инфекции менингококковой нейссерией, имеющих врожденный дефицит комплемента. Также осторожно необходимо применять лекарственный препарат у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Хотя существуют сообщения об успешном применении экулизумаба у пациентов с хронической почечной недостаточностью

[8]. Назначение Солирис у пациентов с Пароксизмальной ночной гемоглобинурией уменьшает риск тромбозов, гемолитических осложнений, снимает частоту легочной гипертензии, слабость, приступов апноэ. Препарат не оказывает влияния на апластический симптом при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Препарат был рекомендован для применения у больных, в том числе старше 65 лет, с осторожностью у подростков 12–17 лет.

Лечение состоит из фазы индукции (600 мг в/венно 4 недели) и фазы поддерживающей терапии (900мг в/венно в течение 5-ой недели и далее каждые 14 дней). Солирис безопасен при длительной применении и позволяет значительно снизить частоту осложнений и смертность пациентов с Пароксизмальной ночной гемоглобинурией [7; 8]. В настоящее время экулизумаб применяется у пациентов с Пароксизмальной ночной гемоглобинурией при наличии тромботических осложнений, хронического гемолиза с нарушением функции органов и систем, трансфузионной зависимости вследствие хронического гемолиза, беременности у пациенток с Пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

Апластическая анемия, по данным эпидемиологических исследований, встречается в Европе, Северной Америке, Дальнем и Ближнем Востоке. Довольно часто Апластическая анемия распространена в Корее. В Европейских странах распространенность апластической анемии составляет 2 случая на 1 млн населения в год при колебании этого показателя в зависимости от конкретной страны от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год. Апластическая анемия часто сочетается с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Клон Пароксизмальной ночной гемоглобинурии у больных с апластической анемией находят в 50 % [5]. Апластическая анемия в сочетании с пароксизмальной ночной гемоглобинурией наблюдается в 2–4 случаях на 1 млн населения в год.

Приводим клинический случай диагностики и успешного лечения больной с апластической анемией сверхтяжелой формы в сочетании с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

#### **Пациент М.Я.В., 1993 года рождения**

Диагноз: Приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма. Курс комбинированной иммуносупрессивной терапии (тимоглобулин-22.01-26.01.16 г.) + циклоспорин А). Аллогенная родственная трансплантация костного мозга (14.06.16 г.).

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (12.2015 г.). Хронический внутрисосудистый гемолиз.

Осложнения: Транзиторная лекарственная нефротоксичность (ЦсА). Вторичный гемосидероз.

Дебют заболевания с августа 2015 г. – появление обильных длительных менструаций до 7 дней, подкожных кровоизлияний от незначительных травм, за медицинской помощью не обращалась. С ноября 2015 г. появление крови в кале.

08.12.2015 г. больная экстренно госпитализирована в гематологическое отделение КМКБ №7 г. Красноярска. В клинической картине выраженный анемический синдром (выраженная общая слабость, утомляемость, головокружение, одышка при ходьбе и физической нагрузке); геморрагический синдром (менаметроррагии, подкожные кровоизлияния, кровь в кале).

В гемограмме эритроциты  $1,32 \cdot 10^{12}/л$ , ретикулоциты 72,5 ‰, сфероцитоз, агрегация эритроцитов, гемоглобин 49 г/л, тромбоциты  $16 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $2,66 \cdot 10^9/л$ , палочкоядерные 1 ‰, сегментоядерные 4 ‰, лимфоциты 87 ‰, моноциты 7 ‰, СОЭ 52 мм/ч. Миелограмма: пунктат значительно сниженной клеточности. Мегакарициты в пунктате не найдены. Бластов нет. Проба Кумбса (прямая, непрямая) – отрицательная. В биохимическом анализе крови: Лактатдегидрогеназа- 1194,0 Ед/л (N до 450 Ед/л), билирубин общий 22,2 ммоль/л (прямой — 5,6 ммоль/л, непрямой 16,6 ммоль/л). Трепанобиопсия: изменения отражают гипоплазию костномозгового кроветворения. ПНГ-клон выявлен: среди гранулоцитов (FLAER-CD24) – 52,72 ‰, среди моноцитов (FLAER-CD14) – 58 ‰, на эритроцитах 11 ‰.

Таким образом, на основании гистологического, цитологического, иммуноферментного типирования – исследований выставлен диагноз: Приобретенная идиопатическая апластическая анемия, свертяжая форма/ пароксизмальная ночная гемоглобинурия, впервые выявленная.

Проводилась заместительная – гемокомпонентная терапия (трансфузии эритроцитарной взвеси № 4, тромбоконцентрата № 40), симптоматическая терапия.

В декабре 2015 г. пациент заочно консультирован профессором НИИ детской онкологии, гематологии и транспланталогии (ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург) д.м.н. А.Д. Кулагиным: рекомендовано HLA-типирование пациента и сиблинга (родная сестра). Но на тот период времени сиблинг (сестра) находилась на 7-м месяце беременности. По результатам типирования пациент и ее сестра полностью совместимы.

В январе, марте 2016 г. повторные заочные консультации в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой г. Санкт-Петербурга: показано проведение аллогенной родственной трансплантации костного мозга после родоразрешения и прекращения грудного вскармливания у родственного донора. С учетом выраженности внутрисосудистого гемолиза для снижения рисков процедуры аллогенной трансплантации костного мозга показано проведение короткого индукционного курса терапии препаратом экулизумаб.

До момента аллогенной трансплантации костного мозга пациент неоднократно проходил стационарное лечение в гематологическом отделении КМКБ № 7 г. Красноярска, где проводилась гемокомпонентная терапия (трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата).

Во время очередной госпитализации в январе 2016 г. проведен курс АТГ (тимоглобулин 800мг/курс)+ГКС. Терапию больная перенесла удовлетворительно, признаков сывороточной болезни не было. С марта 2016 г. начат прием циклоспорина А в дозе 400 мг/сут, переносимость удовлетворительная.

Госпитализация в отделение трансплантации костного мозга ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой – 06.06.16 г. Донор: сестра 1988 г.р., полностью совместима по HLA-системе с большой и малой несовместимостью по ABO-AP>BII).

Режим кондиционирования: флударабин 240 мг в/венное, бусульфан 520 мг per os, тимоглобулин 326 мг в/венное. Профилактика трансплантат против хозяина (РТПХ): циклоспорин 1560 мг в/венное, метотрексат 60 мг в/венное. Профилактика хронического внутрисосудистого гемолиза — экулизумаб 600 мг/сут в/венное Д-8, Д-1, Д+10. 14.06.16г. проведена операция Аллогенная трансплантация костного мозга. Введение препаратов режима кондиционирования, трансфузию трансплантата перенесла без осложнений. В течение раннего посттрансплантационного периода наблюдались осложнения: токсический гепатит 2 ст., на фоне введения метотрексата, проводилась терапия гепатопротекторами с положительной динамикой; фебрильная нейтропения, ответ на тиенам.

Восстановление периферической крови: лейкоциты  $>1 \times 10^9/\text{л}/\text{Д}+24$ ; нейтрофилы  $>0,5 \times 10^9/\text{л}/\text{Д}+19$ , тромбоциты  $>50 \times 10^9/\text{л}/\text{Д}+20$ . Пункция костного мозга: Д+28 — нормоклеточный костный мозг, все ростки представлены, кариотип 46,XX, донорский химеризм 90-97%; Д+43/Д+62 – в миелограмме все ростки представлены, химеризм полный донорский (97 %). Исследование ПНГ-клона: Д+24 – сохраняется минорный клон среди гранулоцитов (FLAER-CD24) – 0,01 %, среди моноцитов (FLAER-CD14) – 0,01 %; лабораторных и клинических проявлений внутрисосудистого гемолиза нет. Д+43 – ПНГ клон среди моноцитов и гранулоцитов не детектируется, среди эритроцитов – минорный (CD59 – 0,55 %). Д+65 – среди моноцитов и гранулоцитов не детектируется, среди эритроцитов – минорный (CD59 – 0,30 %).

С Д+23 переведена на пероральный прием циклоспорина А 200 – 250 мг/сут. Признаков острой реакции «трансплантат против хозяина» не было. Амбулаторно продолжался прием противомикробных, антибактериальных, противогрибковых препаратов, с целью профилактики инфекционных осложнений, в назначенной дозе. Ежеженедельно больная наблюдалась врачами-

гематологами г. Красноярска, проводился контроль анализов крови и биохимических показателей, а также коррекция дозы циклоспорина А.

В сентябре 2016 г. пациент находился на плановом обследовании и лечении в отделении ТКМ для взрослых ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой г. Санкт-Петербурга. Пункция костного мозга (Д+97): нормоклеточный костный мозг, все ростки представлены, химеризм полный донорский (90-97%). Гемограмма: эритроциты  $3,31 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 105 г/л, ретикулоциты 1,24‰, тромбоциты  $165 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 71,8%. Исследование ПНГ-клона (Д+98): ПНГ-клон не детектируется.

Функционирование трансплантата удовлетворительное, без потребности в ростовых факторах, заместительных гемотрансфузиях. Проявлений реакции трансплантат против хозяина нет, продолжена иммуносупрессивная терапия циклоспорином А (125мг/сут), доза редуцирована в связи с органической токсичностью (гиперкреатининемия).

Повторный плановый осмотр с ноября 2016 г. в отделении трансплантации костного мозга для взрослых ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой г. Санкт-Петербурга. Пункция костного мозга (Д+153): умеренной клеточности костный мозг, все ростки представлены. Гемограмма: эритроциты  $3,58 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 116 г/л, ретикулоциты 2,31‰, тромбоциты  $162 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 65,9 %. Исследование ПНГ-клона (Д+157): ПНГ-клон не детектируется. Функционирование трансплантата удовлетворительное, без потребности в ростовых факторах и заместительных гемотрансфузиях. Группа крови донорская. Проявлений реакции трансплантат против хозяина нет, продолжается иммуносупрессивная терапия циклоспорином А. Больная продолжает наблюдаться у гематологов в отделении трансплантации костного мозга для взрослых ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой г. Санкт-Петербурга и гематологов города Красноярска.

**Обсуждение.** Апластическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия – это два прогрессирующих системных заболевания, которые ассоциируются с высокой летальностью. Большой процент пациентов, у которых диагностируется эта патология, погибают в течение 5 лет. У нашего пациента в 22 года была диагностирована сверхтяжелая форма АА с большим ПНГ-клоном, хроническим внутрисосудистым гемолизом, что ассоциируется, по литературным данным, с высоким процентом летальных тромботических осложнений. От применения гемокомпонентной, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии (тимоглобулин + циклоспорин А) у пациента эффекта не наблюдалось. Оставался выраженный анемический, геморрагический синдром, глубокая панцитопения в гемограмме, признаки внутрисосудистого гемолиза. Единственно возможным методом лечения этого молодого пациента, в данной

ситуации, стала аллогенная ТКМ в сочетании с применением патогенетической терапии ПНГ высокотехнологичным препаратом – экулизумабом. В отделении ТКМ ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой пациенту было осуществлено лечение: введение экулизумаба 600 мг в сутки внутривенно № 3 с последующей аллогенной ТКМ от родственного донора, что привело, в конечном счете, к выздоровлению больной. У пациента купирован анемический, геморрагический синдром, нормализовались показатели крови, исчезли признаки гемолиза, ПНГ-клон не детектировался.

Таким образом, своевременная высококвалифицированная диагностика, современный подход в терапии данного заболевания, обеспечили удовлетворительный исход процесса у пациента, с улучшением клинического состояния и благоприятным прогнозом для здоровья.

### Список литературы

1. Савченко В.Г. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии /В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Е.А. Михайлова, и др.; ред. В.Г. Савченко. – Москва, 2014. – 23с.
2. Кулагин А.Д. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение /А.Д. Кулагин, И.А. Лисуков, В.А. Козлов. – Новосибирск: Наука, 2008. – 236 с.
3. Развитие апластической анемии: почему и что делать? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://asosudy.ru/anemiya/razvitie-aplasticheskoy-anemii> (дата обращения: 28.06.2017).
4. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии / А.Д. Кулагин, И.А. Лисуков, В.В. Птушкин // Онкогематология. – 2014. – № 2. – С. 3-11.
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: Информационно-обозревательная брошюра для врачей-гематологов / ред. Кулагина А.Д. – Научное общество медицинских инноваций. – Москва: Литература, 2015. – 29 с.
6. Kelly R. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab / R. Kelly, S. Richards, P. Hillmen, A. Hill // Ther. Clin. Risk Manag. – 2009. – V.2009:5. – P. 911-921.
7. Parker C.J. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / C.J. Parker // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2009; 23: 333-46.
8. Hillmen P. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / P. Hillmen, P. Muus, A. Roth et al. // Br. J. Haematol. – 2013. – 162(1). – P. 62-73.