

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТКИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

CLINICAL CASE. PREGNANCY IN A PATIENT WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT TACTICS

*N. Grigoryan
J. Sargsyan
A. Smolyanitskaya*

Summary. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is included in the list of orphan blood diseases. It is a rare acquired clonal disease of the blood system characterized by intravascular hemolysis, bone marrow dysfunction and an increased risk of thrombotic and organ complications. Pregnancy with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is undesirable due to the increased threat of miscarriage, premature birth, life and health of a woman. Using the case history of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (APG) as an example, we decided to show the features of the clinical picture of this disease and demonstrate the effectiveness of long-term pathogenetic treatment in pregnancy with a favorable outcome.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (APG), pathogenetic treatment, pregnancy.

Григорян Нарине Аразиковна

*к.б.н., доцент, Ростовский государственный
медицинский университет
markgalustyan@yandex.ru*

Саргсян Джульетта Гургеновна

*Ростовский государственный
медицинский университет*

Смоляницкая Анна Игоревна

*Ростовский государственный медицинский
университет*

Аннотация. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия входит в перечень орфанных заболеваний крови. Это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии является не желательной в связи с повышенной угрозой выкидыша, преждевременных родов, жизни и здоровью женщины. На примере истории болезни пациентки с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) мы решили, показать особенности клинической картины этого заболевания и продемонстрировать эффективность длительного патогенетического лечения при беременности с благоприятным исходом.

Ключевые слова: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), патогенетическое лечение, беременность.

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкое незлокачественное клональное гематологическое заболевание, которое проявляется гемолитической анемией, костномозговой недостаточностью и тромбозом. По данным международного Регистра ПНГ, инициированного в 2003 г., заболеваемость ПНГ составляет 1–1,5 на 1.000.000 населения в год. Распространенность составляет 1,59 на 100.000 человек [1].

При данной патологии соматические мутации в связанном с X-хромосомой гене, кодирующем синтез фосфатидилинозитол-якорного белка класса А (PIGA), приводят к полной или частичной недостаточности гликозилфосфатидил-якорных белков (GPI-APs). Утрата GPI-AP CD55 и CD59 приводит к потере защиты клетки от комплемент-индуцированного лизиса и делает ПНГ-эритроциты чувствительными к внутрисосудистому гемолизу и приводит к тромбозу [2].

В отсутствие патогенетической терапии у больных прогрессируют обусловленные хроническим гемоли-

зом симптомы. Это значительно ухудшает их состояние и может привести к смерти. Появление таргетной терапии ингибиторами комплемента значительно изменило прогноз больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией [3].

Экулизумаб — человеческие моноклональные антитела, которые подавляют терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией [2,4].

Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии является ситуацией высокого риска. При беременности происходит физиологическая активация системы комплемента. Сочетание физиологической активации системы комплемента при беременности с хроническим комплемент-опосредованным гемоли-

зом, обусловленным самим заболеванием, значительно повышает частоту акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности для матери и плода. До применения таргетной терапии частота вынашивания беременности не превышала 50 %, а материнская смертность во время беременности и в послеродовом периоде достигала 21 %, преимущественно вследствие тромбозов и инфекционных осложнений [5].

Проведение таргетной терапии экулизумабом во время беременности значительно улучшает течение беременности, уменьшает риск развития осложнений беременности, повышает частоту живорождений, улучшает исходы беременности как для матери, так и для плода, не оказывая негативного влияния на здоровье новорожденного [3].

По причине чрезвычайной редкости заболевания, а тем более беременности при нем, доказательная база крайне ограничена. Это затрудняет оценку уровня и доказательности рекомендаций для данной категории больных [3].

В данной статье описан клинический случай диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии в 1-м триместре беременности и тактики ведения данной беременности.

Клинический случай

На консультацию обратилась пациентка М., 25 лет, с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, склонность к учащению сердцебиения, периодическим повышением температуры тела до субфебрильных цифр, периодическим появлением желтушности кожных покровов.

Из анамнеза. У пациентки с детства — склонность к снижению гемоглобина в общем анализе крови. По этому поводу в течение длительного времени к врачу не обращалась, принимала ли какие-то лекарственные препараты, не помнит. В 2015–2016 гг. — 1-я беременность, двойня диагностическая дихориальная, во время беременности отмечалось снижение гемоглобина (до каких цифр, не помнит), консультирована гематологом, однако заключение врача не предоставлено. Во время беременности получала терапию препаратом железа. Роды оперативные в сроке 37–38 нед., без патологии. После родов принимала препарат железа в течение некоторого времени. Затем в течение нескольких лет анализы не контролировала, к врачу не обращалась.

Весной 2020 г. отмечала появление желтухи. Обратилась к терапевту в поликлинику по месту жительства. При обследовании было выявлено повышение билирубина за счет непрямой фракции: общий билиру-

бин — 109,3 мкм/л, прямой — 3,56 мкм/л. Пациентка консультирована гастроэнтерологом, заключение гастроэнтеролога также предоставлено не было, проводилась терапия урсодезоксихолевой кислотой, мебеверином, панкреатином. В общем анализе крови вновь была выявлена анемия, получала препараты железа и фолиевой кислоты. В октябре 2020 г. пациентка отмечала повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Наблюдающим терапевтом состояние было расценено как ОРВИ, проводилась противовирусная терапия, позже проведен курс антибиотикотерапии левофлоксацином без существенного эффекта. Отмечалось нарастание анемического синдрома, сохранялась гипербилирубинемия.

В ноябре 2020 г. пациентка была направлена на консультацию гематолога. В общем анализе крови на момент обращения регистрировалась анемия средней степени (гемоглобин — 83 г/л, эритроциты — $3,22 \times 10^9$ /л, гипохромия), также обращали на себя внимание лейкопения: лейкоциты — $2,6 \times 10^9$ /л, нейтропения; незначительная тромбоцитопения — 146×10^9 /л; отмечалось повышение содержания ретикулоцитов до 4,5 %. В биохимическом анализе крови сохранялась гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин — 42,5 мкм/л), отмечено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 763 Ед/л. Исключены вирусные гепатиты В и С. Выполнены УЗИ и СКТ органов брюшной полости — значимой патологии не выявлено. В связи с наличием гипохромной анемии выполнено определение маркеров дефицита железа, выявлено выраженное снижение содержания ферритина в крови — 8,0 мкг/л. Также в связи с наличием гипербилирубинемии выполнено исследование гена UGT1A1, выявлен генотип 7ТА/7ТА, что позволило диагностировать синдром Жильбера. В связи с наличием анемического синдрома, признаков хронического гемолиза, а также лейкопении и тромбоцитопении была заподозрена пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Методом проточной цитофлуориметрии диагноз был подтвержден (размер клона на гранулоцитах составлял 50,01 %, на моноцитах — 73,18 %, на эритроцитах — 33,54 %). Во время проведения обследования пациентка сообщила о беременности, срок 6 недель. От пребывания беременности пациентка категорически отказалась. Сразу же при констатации факта беременности начато проведение терапии низкомолекулярным гепарином — надропарин кальция по 0,3 мл 2 раза в день. Терапия проводилась в течение всей беременности. Проводилась терапия препаратом железа — сульфат железа (сорбифер) по 100 мг 2 раза в день внутрь под контролем содержания ферритина в крови, в динамике доза препарата была снижена до 100 мг в сутки. Также пациентка получала фолиевую кислоту 5 мг в день внутрь. С 1.04.21 (срок беременности 19–20 недель) появилась возможность начать проведение терапии экулизумабом по стандартной для лечения ПНГ схеме — 600 мг эку-

лизумаба в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 недель, с 5-й недели — 900 мг экулизумаба в/в капельно 2 раза в неделю. Перед началом терапии экулизумабом пациентка была вакцинирована противоменингококковой вакциной. На фоне проводимой терапии состояние пациентки оставалось стабильным. Отмечалось существенное снижение ЛДГ в крови. Содержание гемоглобина в крови в течение всей беременности составляло не менее 90 г/л. Количество тромбоцитов не снижалось менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Избыточная активация свертывающей системы крови выявлена не была. Потребности в проведении гемотрансфузий не возникло. Тромботических осложнений также не отмечалось.

Беременность протекала нормально, нарушений в развитии плода выявлено не было.

Родоразрешена в срок путем операции кесарево сечение, родился здоровый мальчик массой тела 3550 г. После родоразрешения продолжено введение экулизумаба в прежнем режиме. В течение 2 месяцев после родоразрешения пациентка получала терапию низкомолекулярным гепарином. Послеродовых осложнений не наблюдалось.

Основной диагноз — Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Сопутствующий диагноз: Синдром Жильбера.

Обсуждение и выводы

Беременность является состоянием, при котором происходит физиологическая активация свертываю-

Таблица 1.

Динамика показателей общего анализа крови во время беременности

	6–7 неделя	11–12 неделя	17–18 неделя	23–24 недели	29–30 неделя	33–34 недели	38–39 неделя	4–5 недель после родов
Гемоглобин	95 г/л	107 г/л	94 г/л	90 г/л	95 г/л	99 г/л	100 г/л	102 г/л
Эритроциты	$3,11 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,95 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,49 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,35 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,43 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,43 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,51 \times 10^{12}/\text{л}$	$2,7 \times 10^{12}/\text{л}$
Ретикулоциты	4,5 %	3,13 %	3,88 %	5,69 %	4,38 %	6,49 %	5,25 %	
Лейкоциты	$2,4 \times 10^9/\text{л}$	$3,2 \times 10^9/\text{л}$	$3,6 \times 10^9/\text{л}$	$5,0 \times 10^9/\text{л}$	$3,6 \times 10^9/\text{л}$	$3,7 \times 10^9/\text{л}$	$3,6 \times 10^9/\text{л}$	$2,7 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$116 \times 10^9/\text{л}$	$120 \times 10^9/\text{л}$	$111 \times 10^9/\text{л}$	$117 \times 10^9/\text{л}$	$115 \times 10^9/\text{л}$	$110 \times 10^9/\text{л}$	$100 \times 10^9/\text{л}$	$152 \times 10^9/\text{л}$

Таблица 2.

Динамика показателей биохимического анализа крови во время беременности

	6–7 неделя	11–12 неделя	17–18 неделя	23–24 недели	29–30 неделя	33–34 недели	38–39 неделя	4–5 недель после родов
АлТ (реф.предел — 5–35 Ед/л)	19	18	16	9	6	10	10	14
АсТ (реф.предел — 5–35 Ед/л)	45	57,9	50	16	14	18	38	22
Билирубин общий/прямой	40,6/6,0	57,9/6,7	37,3/4,5	33,7/4,8	46,9/5,6	42,1/5,2	81,4/9,3	77,6/9,1
ЛДГ (реф.предел — до 248 Ед/л)	763	1252	888	255	255	277	412	339

Таблица 3.

Динамика показателей коагулограммы во время беременности

	6–7 неделя	11–12 неделя	17–18 неделя	23–24 недели	29–30 неделя	33–34 недели	38–39 неделя	4–5 недель после родов
АЧТВ (реф.предел — 26–36с)	31,2	23	23,2	23,9	22,1	21,4	23,7	25,2
МНО (реф.предел — 0,9–1,2)	1,04	0,92	0,84	0,84	0,95	0,92	0,88	0,94
ТВ (реф.предел — 17–23 с)	17	15,5	12	12,6	14,8	15,6	16,8	17,5
Фибриноген (реф.предел — 1,8–3,5)	2,7	3,4	2,9	2,8	3,4	3,2	4,5	2,4
Антитромбин (реф.предел — 75–125 %)	93	85	93	85	85	89	86	100
D-димер (реф.предел — до 550 нг/мл)	286	444	765	1256	1275	1276	2263	597

щей системы крови, позволяющая защитить женщину от чрезмерной кровопотери в родах. Наличие у женщины какой-либо наследственной или приобретенной склонности к повышенному тромбообразованию, а также воздействие определенных факторов риска существенно повышают риск избыточной активации свертывающей системы крови и могут способствовать развитию тромботических осложнений. Поэтому при наличии повышенного тромботического риска при беременности необходимо проведение антитромботической профилактики, чаще всего в этом случае используются препараты низкомолекулярных гепаринов (НМГ), не оказывающие негативного влияния на плод.

Хронический гемолиз при ПНГ приводит к формированию серьезного тромботического состояния. Проведение антитромботической профилактики только препаратами НМГ при ПНГ является недостаточным и в большинстве случаев не может предотвратить тромбозы как у матери, так и в системе мать-плацента-плод [6,7,8,9].

Риск тромбозов различных локализаций при ПНГ значительно превышает риск при других типах тромботических состояний. Проведение терапии экулизумабом и обязательное назначение НМГ при беременности при отсутствии абсолютных противопоказаний помогает существенно снизить тромботический риск [5,6,14].

Проведение терапии экулизумабом во время беременности не только предотвращает тромботические осложнения, но и снижает риск плацента-ассоциированных нарушений. Это позволяет оптимизировать исходы беременности как для матери, так и для плода [3,13].

У пациентов с ПНГ нередко формируется железодефицитное состояние, связанное с потерей железа с мочой при гемоглинурии [10]. Широко известно негативное влияние железодефицита на течение беременности, развитие и состояние плода и новорожденного. Существуют данные о неблагоприятном влиянии железодефицитной анемии на формирование плаценты и повышении риска отслойки плаценты и кровотечения в родах [12, 13]. Существует большое количество данных, говорящих о том, что железодефицитная анемия у матери на ранних сроках беременности может повышать риск преждевременных родов [11]. Коррекция железодефицитного состояния позволяет улучшить общее состояние беременной женщины, добиться повышения гемоглобина и способствует дополнительному снижению риска развития акушерских осложнений.

Беременность при ПНГ в настоящее время является ситуацией высокого риска. Однако проведение таргетной терапии ингибиторами комплемента, а также проведение адекватной сопроводительной терапии позволяет значительно снизить риск осложнений и добиться рождения здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пароксизмальная ночная гемоглинурия. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021 год.
2. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 6;59(9):1612. doi: 10.3390/medicina59091612. PMID: 37763731; PMCID: PMC10535188.
3. М.А. Виноградова, А.Д. Кулагин, Р.Г. Шамаков. Беременность при пароксизмальной ночной гемоглинурии: от выживания к жизни. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (7): 859–864.
4. Vidal. Справочник лекарственных средств. <https://www.vidal.ru/>
5. Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, Burrows E.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2020;30(3):103–17. DOI:10.1159/000022532
6. Е.Ю. Упрямова, С.В. Новикова, А.А. Самко, И.В. Климова, Т.С. Будыкина, Е.М. Шифман. Беременность у пациентки с пароксизмальной ночной гемоглинурией: диагностика и тактика родоразрешения. *Российский вестник акушера-гинеколога* 1, 2017
7. Detsky Z., Rigo J Jr, et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010;47(7-8):1500-16. DOI:10.1016/j.molimm.2010.01.021
8. Girardi G. Complement activation, a threat to pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):103-11. DOI:10.1007/s00281-017-0645-x
9. Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, Burrows E.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and non pregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30(3):103-17. DOI:10.1159/00022532
10. Nocturnal hemoglobinuria: a cross-sectional survey from a single institution in China. *Med Sci Monit*. 2018 Oct 11;24:7256–7263. DOI:10.12659/MSM.910614.
11. М.А. Виноградова, Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности. *Акушерство и гинекология* 7, 2015
12. Arnold D.L., Williams M.A., Miller R.S., Qui C., Sorensen T.K. Iron deficiency anemia, cigarette smoking and risk of abrupt placenta. *J. Obstet. Gynecol. Res*. 2009; 35(3): 446–52
13. Alashkar F, Saner FH, Vance C, et al. Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:543372. DOI:10.3389/fmed.2020.54337
14. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2804–11. Doi: 10.1182/blood-2014-02-522128. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237200; PMCID: PMC4215311.

© Григорян Нарине Аразиковна (markgalustyan@yandex.ru); Саргсян Джульетта Гургеновна; Смоляницкая Анна Игоревна

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»