

Научная статья

УДК 616.633 963.42-039.13-039.31-092]-036.1-07-085

DOI: 10.17816/pmj403131-138

## СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

*П.Н. Барламов<sup>1\*</sup>, Э.Р. Васильева<sup>2</sup>, В.Г. Желобов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая поликлиника, г. Пермь, Россия

## DIFFICULTY OF DIAGNOSTICS AND EFFICIENCY OF PATHOGENETIC THERAPY OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (CLINICAL CASE)

*P.N. Barlamov<sup>1\*</sup>, E.R. Vasilyeva<sup>2</sup>, V.G. Zholobov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>City Clinical Polyclinic, Perm, Russian Federation

На примере истории болезни пациентки с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) показать особенности клинической картины этого орфанного заболевания и продемонстрировать эффективность длительного патогенетического лечения. Опубликованы жалобы, анамнез, физикальный статус, лабораторные и инструментальные исследования пациентки с ПНГ. Проработаны современные литературные данные по диагностике и лечению ПНГ.

Произведен анализ жалоб, анамнеза, физикального статуса, лабораторных и инструментальных исследований в сопоставлении с мировыми литературными данными по этой патологии пациентки с ПНГ. Сделан вывод о необходимости широкого освещения клинической картины и диагностики ПНГ. Показана эффективность длительного (13 лет) патогенетического лечения классической формы ПНГ экулизумабом.

**Ключевые слова.** Система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, комплементопосредованный гемолиз, антикомплемментарная терапия, экулизумаб, биоаналоги, моноклональные антитела.

---

© Барламов П.Н., Васильева Э.Р., Желобов В.Г., 2023

тел. +7 902 805 72 16

e-mail: pavel-barlamov@yandex.ru

[Барламов П.Н. (\*контактное лицо) – профессор, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-8704-692X; Васильева Э.Р. – врач-гематолог, ORCID: 0000-0002-0267-9729; Желобов В.Г. – профессор, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0003-0780-3116].

© Barlamov P.N., Vasilyeva E.R., Zholobov V.G., 2023

tel. +7 902 805 72 16

e-mail: pavel-barlamov@yandex.ru

[Barlamov P.N. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Associate Professor, ORCID: 0000-0002-8704-692X; Vasilyeva E.R. – hematologist, ORCID: 0000-0002-0267-9729; Zholobov V.G. – MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0003-0780-3116].

To show the features of the clinical picture of this orphan disease and demonstrate the effectiveness of a long-term pathogenetic treatment of this disease using the case history of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) as an example. Complaints, anamnesis, physical status, as well as laboratory and instrumental studies used for a patient with PNH were presented. Modern literature data on the diagnosis and treatment of PNH have been studied.

Complaints, anamnesis, physical status as well as laboratory and instrumental studies used for PNH patient were analyzed in comparison with the world literature data on this pathology.

A conclusion was made regarding the need for a wide coverage of the clinical picture and diagnosis of PNH. The effectiveness of a long-term (for 13 years) pathogenetic treatment of the classical form of PNH with eculizumab was shown.

**Keywords.** Complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement-mediated hemolysis, anti-complement therapy, eculizumab, bioanalogs, monoclonal antibodies.

## ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким приобретенным клональным заболеванием системы крови, которое проявляется дисфункцией костного мозга, внутрисосудистым гемолизом и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Считается, что при ПНГ происходит соматическая мутация гена PIGA, локализованном на X-хромосоме стволовой кроветворной клетки (СКК) [1; 2]. Эта приобретенная мутация нарушает биосинтез гликозилинозитолфосфата (GPI) – гликолипидной структуры, служащей «якорем» для фиксации на поверхности клеток множества гликопротеинов, в том числе регулирующих активность комплемента. В результате происходит полная или частичная утрата клетками-потомками мутантной стволовой клетки крови (СКК) поверхностных GPI-связанных белков – CD55 и CD59, защищающих клетки от комплемент-обусловленного лизиса [1–6]. Манифестация ПНГ приводит к комплемент-опосредованному разрушению эритроцитов.

В работах А.Д. Кулагина и соавт. [7], основанных на изучении 150 историй болезни пациентов с ПНГ, обнаружено, что ко времени диагностики заболевания возраст (медиана 34 года) не отличался от ранее опубликованных данных. Однако при этом первые установленный возраст на момент дебюта

заболевания оказался 27 лет (медиана). Эти данные показывают большую отсроченность установления диагноза классической ПНГ, что особенно заметно при анализе случаев, дебютировавших в детском возрасте.

Причинами диагностических ошибок (частота 78 %), по мнению А.Д. Кулагина и соавт. [7], были недостаточная осведомленность врачей, включая гематологов, о ПНГ как таковой и несоблюдение формальных алгоритмов оценки гемолиза, цитопении, тромбозов и др. Так, в случаях распознавания гемолиза (37 %) гематологами крайне редко документируется его внутрисосудистый характер, наличие гемоглобинурии и гемосидеринурии, а также связанные с ними симптомы. Такие ошибки мы встречали и в своей клинической практике.

Большое количество ошибок и длительный период до установления диагноза ПНГ (медиана 33 месяца) [7] приводят к использованию неадекватных методов лечения, среди которых следует отметить длительную терапию глюкокортикостероидными гормонами, использование иммунодепрессантов и спленэктомии. Предшествующее установлению достоверного диагноза ПНГ неправильное лечение может служить дополнительным фактором риска развития тромбозов и инфекционных осложнений [6].

В настоящее время для лечения ПНГ используют два метода:

1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным радикальным способом лечения ПНГ. Однако проведение ТГСК взрослым пациентам ассоциируется с высокой частотой тяжелых осложнений и высокой летальностью. В данной связи «классическая» форма ПНГ более не является показанием для проведения ТГСК у взрослых при условии доступности патогенетического лечения [8; 9].

2. В отечественных рекомендациях [6] предлагается использовать патогенетическую терапию экулизумабом. Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента комплемента. Лечение экулизумабом приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов с ПНГ. Патогенетическая терапия экулизумабом рекомендуется [6] пациентам с ПНГ с активным внутрисосудистым гемолизом (уровень общей ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы).

*Цель исследования* – на примере истории болезни пациентки с ПНГ показать особенности клинической картины этого орфанного заболевания и продемонстрировать эффективность длительного патогенетического лечения.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ч. Наблюдается гематологом с 30 апреля 2010 г. С 2002 г. страдает анемией. В течение 8 лет получала препараты железа, витамин В<sub>12</sub> без положительной динамики. В общем анализе крови (ОАК) в 2006 г. зарегистрирована нормохромная анемия легкой степени с ретикулоцитозом 3,8 %.

В биохимическом анализе крови (БАК) от 28.01.2008: общий билирубин – 35 мкмоль/л, свободный билирубин – 26 мкмоль/л, АЛТ – 24 МЕ/л, АСТ – 82 МЕ/л. Наблюдалась инфекционистом с диагнозом: хронический криптогенный гепатит, начальные признаки портальной гипертензии. Исключена онкопатология при скрупулезном обследовании в терапевтическом стационаре в июле 2009 г. (ФГС, RRS, УЗИ брюшной полости). Уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в норме. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости 23.04.2010: диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Признаки хронического холецистита. Умеренная спленомегалия. Пиелозктазия справа.

В динамике за 2008–2009 гг.: гемоглобин в пределах 79–96 г/л, ретикулоцитоз не оценивался, умеренная тромбоцитопения –  $(130-180) \cdot 10^9$ /л, лейкопения –  $(3,0-3,4) \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови от 28.01.2008: гипербилирубинемия (общий билирубин 35 мкмоль/л) за счет фракции свободного билирубина 26 мкмоль/л, увеличение аспаратаминотрансферазы (АСТ) до двух норм (82 МЕ/л).

При первичном поступлении в отделение гематологии пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, желтушность кожи и склер, потемнение мочи, тяжесть в левом подреберье. Состояние средней тяжести. АД = 110/70. ЧСС = 88 в мин I тон ослаблен на верхушке, здесь же слабый дующий шум. В легких без патологии. Живот безболезненный. Печень на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

Анамнез жизни. Родилась в Перми. Росла и развивалась соответственно возрасту. Образование среднетехническое, профессиональную вредность отрицает. В настоящее время инвалид III группы. Замужем, детей нет. Беременности – 0, менопауза с 2010 г. Перенесенные заболевания: хронический пиелонефрит.

ОАК от 30.04.2010: гемоглобин – 81 г/л, ретикулоцитоз – 3,2 %, тромбоцитопения –  $90 \cdot 10^9$ /л, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1730 ЕД/л и прямого билирубина до 7,0 мкмоль/л, следы уробилина в моче, отрицательная проба Кумбса, маркеры гепатитов не выявлены.

Миелограмма от 30.04.2010: пунктат костного мозга клеточный. Гранулоцитарный росток сужен. Эритроидный расширен (62,4 %), встречаются единичные мегалобласты. Мегакариоцитов до 60 в мазках, отшнуровка тромбоцитов сохранена.

Заключение: нормобластическая реакция костного мозга с единичными мегалобластами. Расширение мегаростка.

В связи с тем, что была заподозрена аутоиммунная гемолитическая анемия, проведен курс глюкокортикостероидов (преднизолон) 1 мг на 1 кг веса в течение 10 дней. Состояние без динамики. Рецидивы гемолиза в течение месяца (субфебрилитет, нарастающий циркуляторно-гипоксический синдром, эпизоды потемнения мочи до темно-вишневого цвета в дневной порции, иктеричность кожи и склер). Во время приступа гемолиза в гемограмме: гиперрегенераторная (ретикулоцитоз до 59 %) анемия тяжелой степени (гемоглобин – 60 г/л), тромбоцитопения –  $155 \cdot 10^9$ /л, лейкопения –  $2,6 \cdot 10^9$ /л, общий билирубин – 44 мкмоль/л, прямой – 1,8 мкмоль/л, повышение трансаминаз до трёх норм (АСТ – 84,2 МЕ/л, АЛТ – 40,2 МЕ/л), ЛДГ – до 2520 ЕД/л.

В июне 2010 г. в ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, при иммунофенотипическом исследовании клеток периферической крови обнаружилось наличие клона моноцитов, дефектных по экспрессии GPI-белков (фенотип CD14, CD16, CD59, CD66b) и клона гранулоцитов, дефектных по экспрессии GPI-белков (фено-

тип CD55, CD59, CD66b), что позволило поставить диагноз ПНГ. В сентябре 2011 г. в лаборатории СПбГМУ имени академика И.П. Павлова проведено цитофлуориметрическое исследование, согласно которому суммарная величина эритроцитарного ПНГ-клона была 38,1 %, гранулоцитарного – 74,5 %, моноцитарного – 84,3 %.

С ноября 2011 г. получает терапию экулизумабом: сначала в режиме индукции, затем поддерживающая фаза 900 мг в/в капельно каждые две недели, прием фолиевой кислоты, оценка ПНГ-клона один раз в год.

Переносимость терапии удовлетворительная – гемолитические кризы отсутствовали, тромбозов не было, гематологические показатели стабильны (цитопения легкой степени), эпизодов потемнения мочи не отмечала. По эпидемиологическим показаниям (в связи с карантином по COVID-19 в отделении гематологии пермской краевой клинической больницы (ПККБ)) перерыв между введениями удлинился с 18.06.2020 до 24.08.2020, в связи с чем отметила появление красной мочи, нарастающую общую слабость. На фоне возобновления специфического лечения 24.08.2020 состояние стабилизировалось, гемолиз купирован.

С 31.08.2020 отметила эпизоды повышения температуры тела до 38 °С, появились признаки дизурии (дискомfort и жжение при мочеиспускании), начала терапию норбактином. На фоне терапии отметила нарастание проявлений циркуляторно-гипоксического синдрома, однако лихорадка и дизурия были купированы. При контроле гемограммы: эритроциты –  $1,94 \cdot 10^{12}$  в 1 мкл, гемоглобин – 69 г/л, тромбоциты –  $209 \cdot 10^9$  в 1 мкл, ретикулоциты – 9,58 %, лейкоциты –  $2,79 \cdot 10^9$  в 1 мкл, СОЭ – 52 мм/ч. 02.11.2020 выполнено очередное введение экулизумаба на фоне трансфузии эритроцитарной массы (коррекция анемии до средней тяжести). При дообследовании ПЦР на SARS-CoV-2 от 03.11.2020

положительный. В инфекционном отделении проводилась посиндромная терапия, в том числе трансфузия эритроцитарной массы индивидуальным подбором. В связи с получением отрицательных результатов мазков на COVID-19 переведена в отделение гематологии и химиотерапии, где выполнено очередное введение экулизумаба. Межкурсовой перерыв без инфекционных и геморрагических осложнений. Рецидива гемолиза не отмечала. Далее плановая терапия продолжена.

Ультразвуковое исследование от 15.12.2022. Печень: размеры не увеличены. КВР – 150 мм (норма до 15 см), ЛД – 70 мм (норма до 8 см). Контуры ровные. Капсула прослеживается. Паренхима однородна, нормальной эхогенности. Очаговых образований не выявлено. Внутривенные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Портальная вена 10 мм – не расширена (норма до 14 мм). Желчный пузырь: грушевидной формы. Размеры обычные. Стенки не утолщены. В пузыре визуализируются множественные мелкие конкременты. Холедох 4 мм, свободен на видимом протяжении. Селезенка: не увеличена. Размеры 114 × 40 мм. Гомогенна. Нормальной эхогенности. Почки: положение типичное, форма обычная. Контуры ровные. Капсула прослеживается. Размеры П.П. – 103 × 53 мм, Л.П. – 112 × 49 мм. Паренхима 14 мм, гомогенна. Структуры ЧЛС не расширены. Конкрементов не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: ЖКБ. Калькулезный холецистит.

При обследовании в январе 2023 г. сохранялась общая слабость, утомляемость при физической нагрузке. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, питание достаточное. Видимые слизистые бледные с желтушным оттенком, склеры субиктеричные. На нижних конечностях сеть подкожных расширенных вен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень по краю

реберной дуги, селезенка по Сали не пальпировалась. Гемодинамика стабильная.

ОАК от 26.01.2023: гиперхромная регенераторная анемия средней тяжести (эритроциты (RBC) –  $2,71 \cdot 10^{12}/л$ ; гемоглобин (HGB) – 99 г/л; гематокрит (HCT) – 29,70 %; ср. содержание HGB в эритроците (MCH) – 36,50 пг; ретикулоциты (RET %) – 6,24 % (0,20–1,20)). Умеренная лейкопения (лейкоциты (WBC) –  $3,46 \cdot 10^9/л$ ). Общий анализ мочи от 26.01.2023 – без особенностей.

Биохимический анализ крови от 26.01.2023: щелочная фосфатаза – 80 ед/л; АСТ – 24,3 ед/л; АЛТ – 24,5 ед/л; гамма – ГТП 38 ед/л; общий белок – 74,1 г/л; альбумины – 45,3 г/л; билирубин общий – 38,0 мкмоль/л; глюкоза – 4,72 ммоль/л; креатинин – 78 мкмоль/л; мочевины – 4,6 ммоль/л (2,8–7,2).

**Клинический диагноз.** Основной: D59.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, классическая гемолитическая форма, хронический внутрисосудистый гемолиз, частые гемолитические кризы. Состояние в процессе таргетной терапии экулизумабом (с 11.2012). Сопутствующий: желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Хронический цистит, латентное течение. Недостаточность кардии. Дисбиоз кишечника. Хронический геморрой, вне обострения. Варикозная болезнь нижних конечностей. Осложнения: дисфункция гладкой мускулатуры. Хронический запор. Дискинезия толстой кишки по гипомоторному типу. ХБПС2. Миокардиодистрофия Н1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, интерес данной демонстрации заключается, во-первых, в том, что от первых проявлений заболевания (анемия) до постановки диагноза прошло 8 лет. За это время пациентка без эффекта получила не-

сколько курсов препаратов железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и системных глюкокортикостероидов (преднизолон).

Считаем своим долгом напомнить, что ПНГ в большинстве случаев развивается постепенно в виде медленно нарастающей слабости, утомляемости, эпизодов желтухи и темной мочи, иногда с субфебрильной температурой. Выраженное ухудшение состояния может наступать в момент гемолитического криза [7], что и имело место у нашей пациентки. Клинические проявления ПНГ целесообразно разделить на несколько категорий [6]:

1. Симптомы, обусловленные гемолитической анемией. Пациенты жалуются на повышенную утомляемость, одышку, тахикардию, желтушность кожи и слизистых, потемнение мочи (вплоть до чёрной). Состояние может значительно ухудшаться во время гемолитических кризов, развитие которых зачастую провоцируется инфекциями, что имело место у нашей пациентки.

2. Симптомы, обусловленные тромботическими осложнениями. Тромбозы являются наиболее частой причиной смерти пациентов с ПНГ. Венозные тромбозы встречаются несколько чаще артериальных и характеризуются необычной локализацией: тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда-Киари), сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга. Симптоматика в данных случаях определяется локализацией тромбоза.

3. Симптомы, обусловленные гладкомышечной дистонией, также имели место у пациентки. Предположительно эта категория симптомов обусловлена истощением пула оксида азота (NO), ассоциированным с повышенной концентрацией свободного гемоглобина в плазме крови. Наиболее характерными клиническими проявлениями гладкомышечной дистонии у пациентов с ПНГ являются: дисфагия и спазм пищевода, абдоминальные боли, эректильная дисфункция.

4. Другие симптомы. Пациенты с ПНГ имеют в 6 раз более высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП), что может быть обусловлено как тромбозами микрососудов почек, так и повреждающим действием депозитов железа, накапливающегося в паренхиме почек в результате распада эритроцитов [10].

У нашей пациентки наблюдались симптомы первой и третьей групп. Диагноз ПНГ устанавливается на основании характерной клинической и лабораторной картины внутрисосудистого гемолиза (что имело место в нашем случае) и выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии. Стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14/FLAER) методом проточной цитометрии [6].

Во-вторых, в статье продемонстрировано длительное (13 лет) эффективное применение патогенетической терапии гуманизированными моноклональными антителами против C5-компонента комплемента (экулизумаб). При этом следует отметить, что в динамике при лечении обнаружено некоторое уменьшение размеров селезенки по данным ультразвукового исследования от 15.12.2022 в сравнении с 23.04.2010.

В-третьих, появление у пациентки интеркуррентной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) послужило причиной обострения гемолиза, однако без особых последствий для её здоровья. Обострение купировалось введением экулизумаба.

## Выводы

1. Для своевременной диагностики ПНГ необходимо широкое освещение в медицинском сообществе её клинической картины и лабораторной диагностики.

2. Подтверждена эффективность длительного (13 лет) патогенетического лечения классической формы ПНГ экулизумабом.

3. Продемонстрировано провоцирующее влияние коронавирусной инфекции на обострение ПНГ.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., Miyata T., Yamada N., Takeda J., Luzzatto L., Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13 (1): 110–117.

2. Takeda J., Kawagoe K., Iida Y., Endo Y., Fujita T., Takahashi M., Kitani T., Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993; 73 (4): 703–711.

3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement of cells after activation on the of incorporation (DAF) into their membranes a key step in complement activation on targets is the deposition of C4b and / or C3b fragments. These major cleavage products of C3 and C4 can associa. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 1558–1578.

4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7 (1): 35–58.

5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J. Immunol.* 1990; 144 (9): 3478 LP3483.

6. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: клинические рекомендации. М. 2021–2022–2023.

7. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., Иванова М.О., Рудакова Т.А., Бабенко Е.В., Добронравов В.А. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглоби-

нурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология* 2017; 10 (3): 333–41.

8. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010; 95 (6): 855–856.

9. de Latour R.P., Schrezenmeie H., Bacigalupo A., Blaise D., de Souza C. A, Vigouroux S., Willemze R., Terriou L., Tichell A., Mohty M., de Guibert S., Marsh J. C, Passweg J., Mary J.Y., Socié G. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2012; 97 (11): 1666–1673.

10. Peter Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A., Hill A., Rotbe R.P., Khursigara G., Fu C.L., Omin M. e, Browne P., I Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (8): 553–559.

### REFERENCES

1. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., Miyata T., Yamada N., Takeda J., Luzzatto L., Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13 (1): 110–117.

2. Takeda J., Kawagoe K., Iida Y., Endo Y., Fujita T., Takahashi M., Kitani T., Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993; 73 (4): 703–711.

3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement of cells after activation on the of incorporation (DAF) into their membranes a key step in complement activation on targets is the deposition of C4b and / or C3b fragments. These major cleavage products of C3 and C4 can associa. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 1558–1578.

4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7 (1): 35–58.

5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J. Immunol.* 1990; 144 (9): 3478 LP3483.

6. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical guidelines. Moscow 2021–2022–2023 (in Russian).

7. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., Ivanova M.O., Rudakova T.A., Babenko E.V., Dobronravov V.A., Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an analysis of 150 observations. *Clinical Oncobematology* 2017; 10 (3): 333–41 (in Russian).

8. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010; 95 (6): 855–856.

9. de Latour R.P., Schrezenmeie H., Bacigaluço A., Blaise D., de Souza C.A., Vigouroux S., Willemze R., Terriou L., Tichell A., Moby M., de Guibert S., Marsh J. C., Passweg J., Mary J.Y., Socié G. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97 (11): 1666–1673.

10. Peter Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A., Hill A., Rothe R.P., Khursigara G., Fu C.L., Omin M. e, Browne P., Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (8): 553–559.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Вклад авторов** равноценен.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность за предоставленную информацию заведующей отделением гематологии и химиотерапии Пермской краевой клинической больницы (ПККБ) Наталии Борисовне Косачевой, а также врачам этого отделения Марине Альфредовне Плоских и Андрею Павловичу Мальцеву.

Поступила: 23.03.2023

Одобрена: 14.04.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Барламов, П.Н. Сложность диагностики и эффективность патогенетической терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (на примере клинического случая) / П.Н. Барламов, Э.Р. Васильева, В.Г. Желобов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 131–138. DOI: 10.17816/pmj403131-138

Please cite this article in English as: Barlamov P.N., Vasilyeva E.R., Zholobov V.G. Difficulty of diagnostics and efficiency of pathogenetic therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (clinical case). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 131-138. DOI: 10.17816/pmj403131-138