

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.02.2021
Принята к печати 26.02.2021

10.24287/1726-1708-2021-20-2-74-83

Синдром Фишера–Эванса у детей: результаты ретроспективного исследования данных 54 пациентов

Ж.А. Кузьмина, А.В. Пшонкин, Е.В. Райкина, А.В. Павлова, М.А. Курникова, И.В. Мерсиянова, Е.В. Сунцова, О.А. Швеца, А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, А.Ю. Щербина, А.А. Масчан, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Кузьмина Жанна Андреевна, научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zfolkina@yandex.ru

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – это редкое заболевание, при котором сочетаются аутоиммунная гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопения. СФЭ у детей часто связан с дефектом регуляции иммунной системы. В статье представлены результаты анализа данных обследования 54 детей, обращавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2019 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Распределение пациентов по полу мужской:женский составило 1,07:1, медиана возраста развития первичной цитопении – 4 года (0 месяцев – 16 лет). В 3 случаях после проведенного обследования был установлен другой диагноз – врожденная тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура. Таким образом, в дальнейший анализ был включен 51 пациент. Вторичный СФЭ имели 39 (76,5%) детей, медиана возраста развития цитопении – 4 года (2 месяца – 12 лет), распределение по полу мужской:женский – 1,05:1. Генетическое подтверждение первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС) получено у 25 из 39 детей, у оставшихся диагноз ПИДС базируется на клинико-лабораторных данных. Идиопатический (первичный) СФЭ выявлен у 12 (22,2%) пациентов, медиана возраста развития цитопении – 8 лет (7 месяцев – 16 лет) и распределение по полу – 1:1. При СФЭ первоначально чаще наблюдалось развитие изолированной цитопении: идиопатическая тромбоцитопения – 22 (43,1%) пациента, аутоиммунная гемолитическая анемия – 15 (29,4%), иммунная нейтропения – 1 (2%), одновременное развитие аутоиммунной гемолитической анемии и идиопатической тромбоцитопении зафиксировано у 8 (15,7%) детей, трехростковая цитопения – у 5 (9,8%). Вторая цитопения развивалась в среднем через 2 года (1 мес – 9 лет). Нейтропения наблюдалась только при вторичном СФЭ. Летальность при СФЭ составила 9,8%. Терапия первой линии (внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикостероиды) при СФЭ показала невысокую эффективность, стойкая ремиссия была достигнута у 5,9% пациентов. Назначения других линий терапии потребовали 34 (87%) пациента с вторичным СФЭ и 9 (75%) – с идиопатическим СФЭ. Препараты последующих линий, показавшие хорошую эффективность: ритуксимаб (76,5%), микофенолата мофетил (94%), сиролимус (83%). Комбинации препаратов ритуксимаб и микофенолата мофетил, ритуксимаб и сиролимус также имели хорошую эффективность с сохранением стойкой ремиссии у 83,3% и 75% пациентов соответственно. Пациентам детского возраста с СФЭ необходимо проведение тщательного обследования, включая генетический поиск, в целях своевременной диагностики ПИДС и исключения врожденной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры. Комбинация ритуксимаба и микофенолата мофетила показала наибольшую эффективность в терапии СФЭ.
Ключевые слова: синдром Фишера–Эванса, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, первичный иммунодефицит, диагностика, лечение

Кузьмина Ж.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 74–83. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-74-83

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.02.2021
Accepted 26.02.2021

Evans syndrome in children: the results of a retrospective study of 54 patients

Z.A. Kuzminova, A.V. Pshonkin, E.V. Raikina, A.V. Pavlova, M.A. Kurnikova, I.V. Mersyanova, E.V. Suntsova, O.A. Shvets, A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, A.Yu. Shcherbina, A.A. Maschan, N.S. Smetanina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Zhanna A. Kuzminova, a researcher at the Department of Treatment Optimization for Hematologic Diseases, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: zfolkina@yandex.ru

Evans syndrome (ES) is a rare disorder accompanied by autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia. ES in children is often associated with the defect of immune system regulation. This article presents an analysis of the results of investigation of 54 children with ES admitted to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology during the period 2012–2019. The male-to-female ratio was 1.07:1 and the median age of the disease onset was 4 years (0 months – 16 years). Based on the results of molecular genetic testing, the diagnosis was changed in three patients to congenital TTP. Thus, for further analysis 51 patients were available. Thirty-nine out of 51 children (76.5%) had secondary ES, the median age of the disease onset was 4 years (2 months – 12 years), the male-to-female ratio was 1.05:1. PID was genetically confirmed in 25 out of 39 patients, in the remaining 14 cases the diagnosis of PID was based on clinical and laboratory findings only. Twelve patients (22.2%) had idiopathic (primary) ES, the median age of the disease onset was 8 years (7 months – 16 years) and the male-to-female ratio was 1:1. The disease onset in ES was more often accompanied by isolated cytopenia: ITP – 22 (43.1%) patients, AIHA – 15 (29.4%) patients, immune neutropenia – 1 (2%) patient, simultaneously with AIHA and ITP – 8 (15.7%) patients, pancytopenia – 5 (9.8%) patients. The second cytopenia developed on average after 2 years (1 month – 9 years). Neutropenia was observed only in secondary ES. The mortality rate for ES was 9.8%. First-line therapy (IVIg,

glucocorticoids) for ES showed low effectiveness and sustained remission was observed only in 5.9% of patients. Thirty-four (87%) patients with secondary ES and 9 (75%) patients with idiopathic ES required other lines of therapy. The next-line drugs that showed good effectiveness were rituximab (76.5%), MMF (94%), and sirolimus (83%). Combinations of rituximab and MMF, rituximab and sirolimus were also effective and induced sustained remission without other therapy in 83.3% and 75% of patients respectively. Children with ES need thorough examination, including genetic testing, for the early diagnosis of PID and the exclusion of congenital TTP. The combination of rituximab and MMF proved to be the most effective treatment for ES.

Key words: *Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, primary immunodeficiency, diagnosis, treatment*

Kuzminova Z.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 74–83.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-74-83

Классическое определение синдрома Фишера–Эванса (СФЭ) – это сочетание аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и иммунной тромбоцитопении (ИТП), которые могут развиваться одновременно или последовательно, иногда сочетаются с иммунной нейтропенией [1]. С момента первого описания СФЭ долгое время рассматривался как идиопатическое состояние [2].

СФЭ является редким заболеванием, частота встречаемости у взрослых и детей точно неизвестна. Данные литературы свидетельствуют о том, что СФЭ диагностируется в 0,8–3,7% случаев среди пациентов, которые дебютировали с изолированной ИТП или АИГА [2].

СФЭ принято классифицировать на первичный (идиопатический), являющийся диагнозом исключения, и вторичный, который развивается на фоне других заболеваний (инфекции, лимфопролиферативные заболевания, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния, злокачественные заболевания) [3].

Современные достижения в понимании патофизиологии данного синдрома выявили частую связь с нарушениями иммунной регуляции. Тем не менее диагноз идиопатического СФЭ все еще предшествует диагностике основного заболевания в большинстве случаев [4]. Наиболее часто выявляемыми заболеваниями, приводящими к развитию СФЭ, являются аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) и системные аутоиммунные заболевания, среди которых чаще всего встречается системная красная волчанка (СКВ) [5].

Течение заболевания, как правило, хроническое, более тяжелое и рефрактерное к лечению, чем при изолированных аутоиммунных цитопениях, вероятно, из-за лежащей в основе иммунной дисрегуляции [5].

В связи с увеличением диагностических возможностей, особенно генетической диагностики, перечень заболеваний, имеющих в проявлениях СФЭ, продолжает расширяться. Помимо ранее известных синдромов, при которых может развиваться СФЭ, недавно были также описаны синдром МоноМас (GATA2 дефицит), дефицит CD27, LRBA-синдром, синдром активированной PI3KD, X-сцепленный имму-

нодефицит с дефектом транспорта магния (дефицит MAGT1) и др. [6]. Однако, несмотря на успехи в диагностике, около 50% пациентов с СФЭ все еще остаются с диагнозом «идиопатический СФЭ».

В настоящий момент для пациентов с СФЭ, как взрослых, так и детей, не существует единых подходов к терапии. Тактика ведения пациентов с СФЭ сводится к подходам, используемым при изолированных ИТП и/или АИГА [2].

В нашем исследовании проведен анализ клинических и лабораторных проявлений у пациентов детского возраста с диагнозом СФЭ с включением молекулярно-генетического обследования в целях поиска основного заболевания. Также мы оценили эффективность проведенной терапии СФЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное ретроспективное исследование было одобрено решением ученого совета и поддержано локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Критерии включения

В исследование были включены пациенты младше 18 лет, обращавшиеся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 2012 по 2019 г.

Критерием включения в исследование был клинический диагноз СФЭ (наличие гемолитической анемии или признаков гемолиза в отсутствие анемии и тромбоцитопении одновременно или последовательно в анамнезе, отсутствие у пациента на момент дебюта СФЭ других заболеваний, объясняющих цитопению; иммунный характер цитопении подтверждался положительной прямой пробой Кумбса или ответом на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) и/или внутривенными иммуноглобулинами (ВИГ)).

Пациенты

В исследование включены 54 пациента, которые имели достаточный объем информации для анализа. Распределение по полу мужской:женский среди паци-

ентов составило 1,07:1 (28 мальчиков и 26 девочек). Медиана возраста развития первичной цитопении составила 4 года (от 0 месяцев до 16 лет).

Обследование

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования по данным медицинской документации (выписки), стандартного иммунологического обследования (определение сывороточных иммуноглобулинов, иммунофенотипирование лимфоцитов), а также молекулярно-генетического исследования.

Молекулярно-генетическое исследование в основном проводилось методом высокопроизводительного секвенирования ДНК (NGS) с использованием таргетных панелей генов: «Иммунологическая», «Гемолитические анемии» и «Тромбоцитопении и тромбоцитопатии». Анализ ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, проводился на платформе NextSeq (Illumina, США) методом парно-концевого чтения со средней глубиной прочтения не менее 100x и покрытием целевого региона 99% при глубине прочтения не менее 10x. При выявлении мутации вероятно патогенной или неясного клинического значения проводилось дополнительное функциональное исследование.

Некоторым пациентам по показаниям дополнительно проводилось цитогенетическое обследование с использованием метода FISH, хромосомного микроматричного анализа (ХМА).

Стоит отметить, что отсутствие выявленного генетического дефекта по данным нашего обследования не являлось основанием для исключения первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС). Учитывались также семейный анамнез, клиническая картина (например, выраженность лимфопролиферативного синдрома, фенотипические особенности пациента), сопутствующее поражение других органов и систем, инфекционный анамнез, данные иммунологического обследования.

Критерии оценки эффективности терапии

Полным ответом (ПО) мы считали восстановление нормальной гемограммы (повышение гемоглобина до 110 г/л и более, числа тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ и более) и отсутствие лабораторных признаков гемолиза (отсутствие ретикулоцитоза, высокой активности лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемии).

За частичный ответ (ЧО) принимали повышение числа тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ и более, гемоглобина до 100 г/л и более при сохранении признаков гемолиза.

Отсутствием ответа считалось сохранение анемии (гемоглобин менее 100 г/л) и тромбоцитопении (менее $30 \times 10^9/\text{л}$) с признаками активного гемолиза.

Результаты прямой пробы Кумбса не учитывались при оценке ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

У 3 пациентов нами был диагностирован врожденный дефицит фермента ADAMTS13 (врожденная тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)), что составило 5,6% от всех анализируемых пациентов. Фермент ADAMTS13 кодируется геном ADAMTS13, специфически расщепляет фактор фон Виллебранда (vWF). Биаллельные (гомозиготные и компаунд-гетерозиготные) патогенные варианты в гене ADAMTS13 приводят к развитию врожденной ТТП с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Все пациенты с врожденной ТТП дебютировали в возрасте до 1 года (от 0 (с рождения) до 10 месяцев), средний возраст составил 5,5 месяца, 2 мальчика и 1 девочка. Эти пациенты имели клинический диагноз СФЭ и удовлетворяли критериям включения в наше исследование (одновременное развитие гемолитической анемии и тромбоцитопении, характер заболевания рассматривался как иммунный, так как пациенты имели ПО или ЧО на терапию ГКС и/или ВВИГ). При этом у всех 3 пациентов прямая проба Кумбса была отрицательной. Двум пациентам с врожденной ТТП после уточнения диагноза удалось вовремя скорректировать терапию (регулярные заместительные трансфузии свежезамороженной плазмы) и 1 пациент, к сожалению, умер от осложнений терапии с ложным диагнозом.

В итоге для дальнейшего анализа был доступен 51 пациент. Характеристика пациентов, включенных в дальнейший анализ, представлена в *таблице 1*.

По результатам проведенного анализа анамнеза, клинической картины, результатов стандартного иммунологического исследования было диагностировано основное заболевание (ПИДС) у 39 (76,5%) пациентов из 51, которые в нашем исследовании были отнесены к вторичному СФЭ, т. е. на фоне ПИДС, в том числе с иммунной дисрегуляцией.

В этой группе пациентов генетическое подтверждение ПИДС было получено у 25 детей (64% от всех пациентов с диагностированным ПИДС). У оставшихся 14 (36%) больных в настоящий момент генной поломки, объясняющей ПИДС, не выявлено. Диагностированные ПИДС представлены в *таблице 2*.

Диагноз идиопатический (первичный) СФЭ после обследования остался у 12 (22,2%) пациентов. Распределение по полу – 1:1.

Раннее развитие (до 3 лет) инициальной цитопении у пациентов с СФЭ наблюдалось у 19 (37%) пациентов, среди них с идиопатическим СФЭ было 3 ребенка (25% от всех пациентов с идиопатиче-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с СФЭ

Table 1
Clinical features of patients with ES

Показатель Parameter	Идиопатический СФЭ Idiopathic ES	Вторичный СФЭ Secondary ES
Число пациентов Number of patients	12	39
Возраст дебюта цитопении, медиана (min–max) Age of cytopenia onset, median (min–max)	8 лет (7 месяцев – 16 лет) 8 years (7 months – 16 years)	4 года (2 месяцев – 12 лет) 4 years (2 months – 12 years)
ИТП инициально ITP at onset	7	15
АИГА инициально AIHA at onset	4	11
Нейтропения инициально Neutropenia at onset	–	1
Инициально АИГА и ИТП Onset simultaneously with AIHA and ITP	1	7
Начало с 3-ростковой цитопении Onset with pancytopenia	–	5
Скорость присоединения второй цитопении, медиана (min–max) Secondary cytopenia accession rate, median (min–max)	2 года (3 мес – 4,5 года) 2 years (3 months – 4.5 years)	1 год (1 мес – 9 лет) 1 years (1 months – 9 years)
Летальность, число пациентов, n (%) Mortality, number of patients	2 (16,7)	3 (7,7)
Наступление летального исхода с момента первичной цитопении, медиана (min–max) Median time to death since cytopenia onset (min–max)	1 год 6 мес (3 мес – 3 года) 1 years 6 months (3 months – 3 years)	10 мес (4 мес – 11,5 года) 10 months (4 months – 11.5 years)

ским СФЭ), со вторичным СФЭ – 16 (41% от пациентов со вторичным СФЭ). Развитие цитопении после 3 лет отмечалось у 32 (63%) больных, среди них с идиопатическим СФЭ – 9 (75%), с вторичным СФЭ – 23 (59%).

Чаще всего при СФЭ изначально развивалась изолированная цитопения. ИТП в качестве первой цитопении была у 22 (43,1%) пациентов, АИГА – у 15 (29,4%), одновременное развитие АИГА и ИТП встречалось у 8 (15,7%) больных.

Медиана развития цитопении у пациентов с идиопатическим СФЭ составила 8 лет (минимальный возраст 7 месяцев, максимальный – 16 лет). Стоит отметить, что пациенты со вторичным СФЭ развивали цитопению в более раннем возрасте (медиана 4 года (минимальный возраст 2 месяца, максимальный – 12 лет)), чем с идиопатическим СФЭ ($p < 0,05$).

Нейтропения встречалась только у пациентов с вторичным СФЭ ($n = 12$; 30,8% случаев всех вторичных СФЭ). У 1 ребенка заболевание дебютировало с иммунной нейтропенией с последующим присоединением АИГА и ИТП. Развитие трехростковой цитопении отмечалось у 5 (9,8%) пациентов с вторичным СФЭ.

Медиана времени до присоединения второй цитопении при идиопатическом и при вторичном СФЭ составила 18,5 мес (минимально 1 мес, максимально 9 лет) от первых клинических проявлений.

Летальность среди пациентов с СФЭ составила 9,8% ($n = 5$). Медиана возраста наступления летального исхода – 13 (от 2 до 15) лет. Медиана наступления летального исхода от момента развития первичной цитопении среди всех пациентов составила 10 месяцев (от 3 месяцев до 11,5 года).

У 3 пациентов причина смерти была связана с СФЭ, оставшиеся умерли от осложнений, связанных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Прямая проба Кумбса

Положительная прямая проба Кумбса отмечена у 49 (96%) из 51 пациента. У 20 из 49 пациентов с положительной прямой пробой Кумбса удалось провести расширенный анализ с дифференциацией классов иммуноглобулинов и компонентов компонента (таблица 3). В подавляющем большинстве случаев положительная прямая проба Кумбса была обусловлена антителами класса IgG (70% случаев), в редких случаях – сочетание IgG + C3d, IgG + IgA или C3d (15%, 10% и 5% случаев соответственно).

Отрицательную прямую пробу Кумбса имели 2 пациента: 1 больной с вторичным СФЭ (синдром Вискотта–Олдрича; 2,6% пациентов с вторичным СФЭ) и 1 – с идиопатическим СФЭ (8,3% всех пациентов с идиопатическим СФЭ).

Лечение

Все пациенты с СФЭ в нашем исследовании в качестве терапии первой линии получали ГКС и/или ВВИГ.

Монотерапию ГКС в дозе 2 мг/кг получили 22 пациента с вторичным СФЭ и 9 – с идиопатическим СФЭ.

В группе вторичного СФЭ у 3 (13,6%) пациентов не получено ответа, у 7 больных состояние ухудшалось на фоне снижения дозы или сразу после отмены ГКС, 12 детей имели ПО на терапию (срок сохранения ответа от 2 нед до 6 лет, медиана 8 мес). Среди

Таблица 2
Диагностированные ПИДС у пациентов с СФЭ

Table 2
Diagnosed PID in patients with secondary ES

Диагноз Diagnosis	Тип наследования Inheritance	Число пациентов Number of patients	Ген (транскрипт по RefSeq) Gene (RefSeq transcript)	Генетический вариант; классификация варианта по ACMG Genetic variant; variant classification according to ACMG
Дефицит <i>CTLA4</i> <i>CTLA4</i> deficiency	АД AD	4	<i>CTLA4</i> (NM_005214)	1. c.160G>T, p.A54S; hetero; вероятно патогенный 2. c.151C>T, p.R51* (rs606231417); hetero; патогенный 3. c.385T>C (p.Cys129Arg); hetero; вероятно патогенный 4. Микроделеция участка длинного плеча 2-й хромосомы, включающий ген <i>CTLA4</i> 1. c.160G>T, p.A54S; hetero; likely pathogenic 2. c.151C>T, p.R51* (rs606231417); hetero; pathogenic 3. c.385T>C (p.Cys129Arg); hetero; likely pathogenic 4. Microdeletion in the long arm of chromosome 2 involving the <i>CTLA4</i> gene
Синдром ДиДжорджи DiGeorge Syndrome	АД AD	4	Делеция 22q11.21 22q11.21 deletion	
Синдром PIK3D PIK3D Syndrome	АД AD	3	<i>PIK3CD</i> (NM_005026)	1. c.3061G>A; p.E1021K; hetero; патогенный 2. c.3061G>A; p.E1021K; hetero; патогенный 3 c.859G>C, p.D287H; hetero; неясного клинического значения 1. c.3061G>A; p.E1021K; hetero; pathogenic 2. c.3061G>A; p.E1021K; hetero; pathogenic 3 c.859G>C, p.D287H; hetero; uncertain clinical significance
ОВИН CVID	АД AD	2	<i>NFKB1</i> (NM_003998)	1. c.1190delG, p.G397Afs*35; hetero; патогенный 2. Диагноз поставлен по совокупности клинико-лабораторных данных 1. c.1190delG, p.G397Afs*35; hetero; pathogenic 2. The diagnosis was based on clinical and laboratory findings
ОВИН + синдром Луи-Барр CVID + Louis-Bar Syndrome	АД AD АР AR	1	<i>NFKB1</i> (NM_003998) <i>ATM</i> (NM_000051)	c.1245_1246delTG, p.Y415*; hetero; патогенный c.5609dupT, p.T1871Hfs*3; hetero; патогенный c.7788G>A, p.E2596=; hetero; патогенный c.1245_1246delTG, p.Y415*; hetero; pathogenic c.5609dupT, p.T1871Hfs*3; hetero; pathogenic c.7788G>A, p.E2596=; hetero; pathogenic
RAS-ассоциированные заболевания RAS-associated disorder	Соматические (RALD) Somatic (RALD)	2	<i>KRAS</i> (NM_004985)	1. c.37G>T, p.G13C; hetero; патогенный; соматический 2. c.37G>T, p.G13C; hetero; патогенный; соматический? 1. c.37G>T, p.G13C; hetero; pathogenic; somatic 2. c.37G>T, p.G13C; hetero; pathogenic; somatic?
	АД AD	1		c.64C>A, p.Q22K; hetero; вероятно патогенный; герминальный c.64C>A, p.Q22K; hetero; likely pathogenic; germline
Синдром Вискотта-Олдрича Wiskott-Aldrich Syndrome	Х-сцепленный рецессивный X-linked recessive	1	<i>WAS</i> (NM_000377)	c.777+1G>A; p.?.; hemi; патогенный ¹ c.777+1G>A; p.?.; hemi; pathogenic ¹
АЛПС ALPS	АД AD	2	<i>FAS</i> (NM_000043)	1. c.874_880del, p.Asp292Ter; hetero; патогенный 2. c.779A>G, p.D260G; hetero; неясного клинического значения 1. c.874_880del, p.Asp292Ter; hetero; pathogenic 2. c.779A>G, p.D260G; hetero; uncertain clinical significance
Синдром Луи-Барр Louis-Bar Syndrome	АР AR	2	<i>ATM</i> (NM_000051)	1. c.5609dupT, p.T1871Hfs*3; hetero; патогенный c.7788G>A, p.E2596= (rs587780639); hetero; патогенный 2. Диагноз установлен по совокупности клинико-лабораторных данных 1. c.5609dupT, p.T1871Hfs*3; hetero; pathogenic c.7788G>A, p.E2596= (rs587780639); hetero; pathogenic 2. The diagnosis was based on clinical and laboratory findings
Синдром Кабуки Kabuki Syndrome	АД AD	2	<i>KMT2D</i> (NM_003482)	1. c.15088C>T, p.R5030C; hetero; патогенный 2. c.676G>T, p.E226*; hetero; патогенный 1. c.15088C>T, p.R5030C; hetero; pathogenic 2. c.676G>T, p.E226*; hetero; pathogenic
LRBA-синдром LRBA deficiency	АР AR	1	<i>LRBA</i> (NM_006726)	c.1359G>C, p.Q453H; homo; вероятно патогенный ² c.1359G>C, p.Q453H; homo; likely pathogenic ²
Дефект <i>STAT1</i> <i>STAT1</i> deficiency	АД/АР AD/AR	1	<i>STAT1</i> (NM_007315)	c.1154C>T; p.T385M; hetero; патогенный c.1154C>T; p.T385M; hetero; pathogenic
Синдром МакКьюсика-Кауфмана McKusick-Kaufman Syndrome	АР AR	1	<i>RMRP</i> (NR_003051)	g.-5A>G; hetero; неясного клинического значения g.93A>G; hetero; неясного клинического значения g.-5A>G; hetero; uncertain clinical significance g.93A>G; hetero; uncertain clinical significance
ПИДС, недифференцированный PID undifferentiated		12	—	

Примечание. АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный. Если не указано, то варианты находили в гетерозиготном состоянии при АД типе наследования, в компаунд-гетерозиготном – при АР типе наследования. ¹ – вариант выявлен в гемизиготном состоянии; ² – вариант выявлен в гомозиготном состоянии. Мутации вероятно патогенные и неясного клинического значения требуют проведения дополнительных исследований, однако диагноз ПИДС этим пациентам был выставлен по совокупности клинико-лабораторных данных.

Notes. CVID – Common Variable Immune Deficiency; ALPS autoimmune lymphoproliferative syndrome; PID – Primary immunodeficiency; AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive. If not specified, then the variants in question were found in the heterozygous state in cases of AD inheritance; and in the compound heterozygous state – in cases of AR inheritance. ¹ – the variant was found in the hemizygous state; ² – the variant was found in the homozygous state. Likely pathogenic mutations and mutations of uncertain clinical significance require further investigation, yet these patients were still diagnosed with PID based on clinical and diagnostic findings.

Таблица 3
Результаты прямой пробы Кумбса

Table 3
The results of Coombs test (DAT)

Параметр Parameter	Число пациентов Number of patients
Всего Total	20
IgG	10 (50%)
IgG + IgG1	4 (20%)
IgG + C3d	3 (15%)
IgG + IgA	1 (5%)
IgG + IgG1 + IgA	1 (5%)
C3d	1 (5%)

пациентов с идиопатическим СФЭ у 3 пациентов наблюдалось ухудшение в процессе снижения дозы или сразу после отмены ГКС, 6 больных имели ПО (срок сохранения ответа от 1 мес до 4 лет, медиана 10 мес). Таким образом, монотерапия ГКС оказалась кратковременно эффективной у 18 из 31 больного (58% всех получивших данное лечение в первой линии).

Монотерапию ВВИГ в курсовой дозе 1 г/кг получили 10 пациентов с вторичным СФЭ (5 детей – не ответили, 5 – имели ПО с его сохранением в течение 1 нед – 6 мес) и 2 ребенка с идиопатическим СФЭ (1 – ПО длительностью 2 мес, 1 – ЧО с длительностью 2 нед). В целом монотерапия ВВИГ не позволила достичь стойкой ремиссии ни в одном случае, кратковременный ответ (ПО или ЧО) был констатирован у 58,3% пациентов, получавших монотерапию ВВИГ.

Комбинированная терапия ГКС и ВВИГ была проведена 14 пациентам с вторичным СФЭ и 8 – с идиопатическим СФЭ. Отсутствие ответа наблюдалось у 1 (7%) пациента с вторичным СФЭ, у 3 детей развилось ухудшение на фоне снижения дозы ГКС или сразу после его отмены. Десять пациентов со вторичным СФЭ ответили на комбинированную терапию (из них 2 ЧО), медиана сохранения ответа – 3 (от 1 до 16) мес.

Среди пациентов с идиопатическим СФЭ 5 детей имели ПО (3 ребенка сохранили ответ от 1 мес до 1 года, 2 – ПО без дополнительной терапии на момент проведения анализа) и 2 пациента – ЧО. Еще 1 пациентка получила 6 курсов комбинированной терапии ВВИГ и ГКС, после последнего курса к терапии был добавлен также элтромбопаг для купирования сохраняющейся тромбоцитопении. У этой пациентки по настоящее время сохраняется стойкая ремиссия.

Таким образом, на терапию первой линии в виде комбинации ГКС и ВВИГ ответ (ПО или ЧО) получен у 18 больных, однако стойкая ремиссия достигнута только у 3 из 22 пациентов (13,6% от получивших данную терапию), не ответили на лечение 4 из 22 детей (18,2% от получивших данную терапию), оставшиеся имели непродолжительную ремиссию.

В качестве первой линии терапии 1 пациент с вторичным СФЭ сразу получил микофенолата мофетил (ММФ) с сохранением стойкой ремиссии без другой терапии на момент анализа.

Назначения терапии второй и последующих линий в обеих группах потребовали примерно одинаковое число пациентов ($p > 0,05$): при идиопатическом СФЭ – 75% (9 из 12 пациентов) и при вторичном СФЭ – 87% (34 из 39 пациентов).

При вторичном СФЭ вторую линию терапии получили 34 пациента (рисунки 1); третью линию – 21 (рисунки 1); четвертую линию – 11 (рисунки 2); пятую линию – 4 (рисунки 2); шестую линию – 1 больной (рисунки 2).

С идиопатическим СФЭ вторую линию терапии получили – 9 пациентов, третью линию – 5; четвертую линию – 2 (рисунки 3).

Препараты, которые в основном назначались в качестве терапии второй линии в обеих группах, были ритуксимаб, ММФ и их комбинация. Эффективность монотерапии ритуксимабом среди пациентов со вторичным СФЭ составила 77% (10 из 13 пациентов), ответ сохранялся от 3 мес до 3 лет, из них 2 (20%) человека на момент проведения анализа не нуждались в другой терапии. У 1 пациента развилась анафилактическая реакция на введение ритуксимаба. Среди пациентов с идиопатическим СФЭ ответили 75% (3 из 4 пациентов), ответ сохранялся от 2 мес до 1 года, все пациенты перешли затем на следующие линии терапии.

Частота ответа на ММФ в группе вторичного СФЭ составила 91% (11 из 12 пациентов), при этом не нуждались в какой-либо последующей терапии 4 (36,4%) пациента. Среди 11 ответивших пациентов у 2 не удалось продолжить терапию из-за развития почечной токсичности ($n = 1$) и плохой переносимости лечения ($n = 1$). Среди пациентов с идиопатическим СФЭ ответ на ММФ наблюдался в 100% случаев (ПО – 75% и ЧО – 25%), из них 75% детей длительно сохраняют ремиссии.

Комбинация препаратов ритуксимаб и ММФ оказалась эффективной у всех пациентов с идиопатическим ($n = 2$) и вторичным ($n = 10$) СФЭ. Сохранили длительную ремиссию 8 (80%) пациентов со вторичным СФЭ и 2 (100%) – с идиопатическим СФЭ.

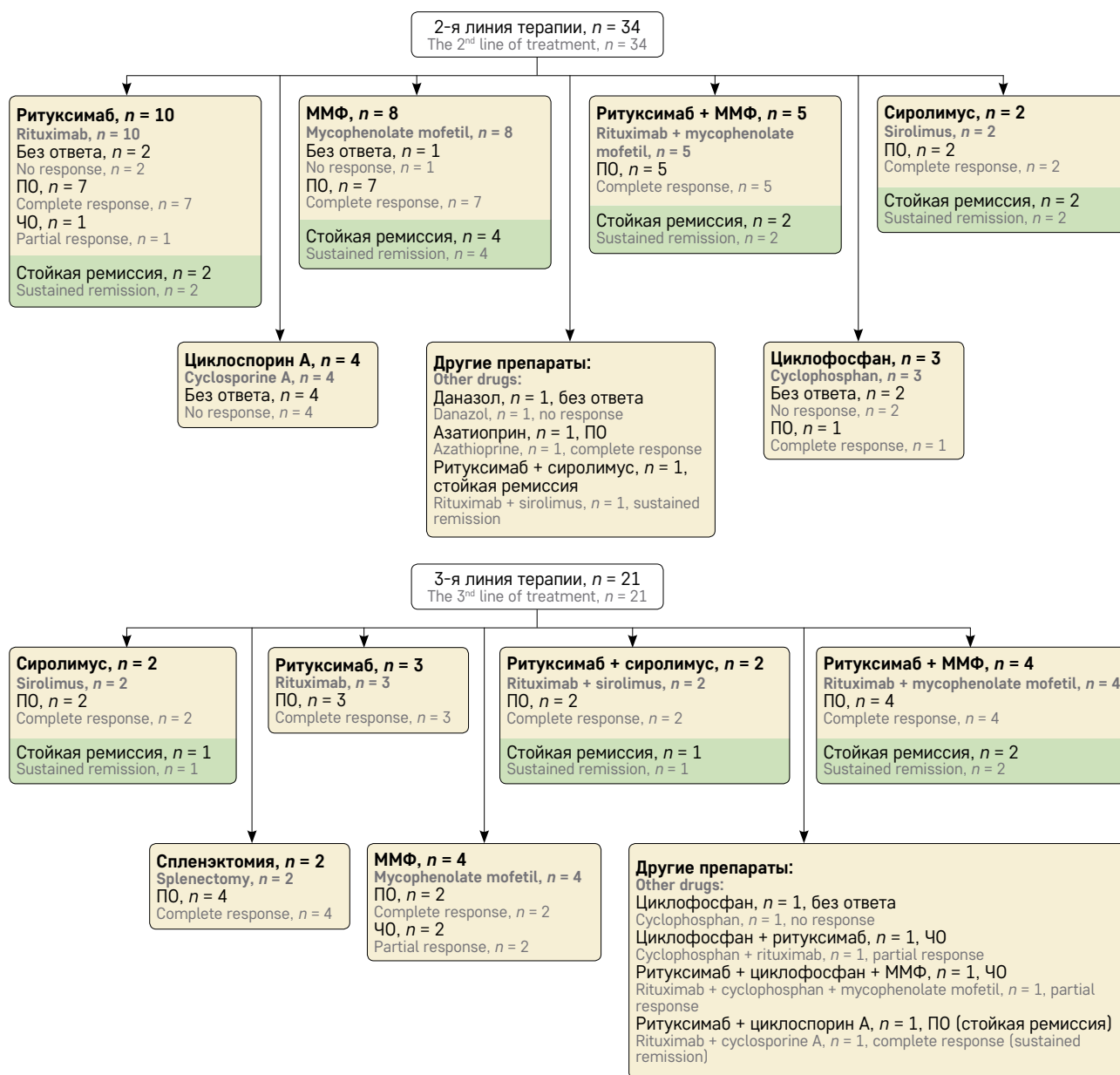
Сиролимус применялся в качестве монотерапии и в комбинации с ритуксимабом в нашем исследовании только среди пациентов с вторичным СФЭ. Монотерапия сиролимусом показала эффективность 83% (10 из 12 пациентов ответили), стойкую ремиссию сохранили 8 (80%) детей. У 1 пациента наблюдалась плохая переносимость лечения, в связи с чем препарат был отменен до момента оценки возможного ответа. Ответили на комбинацию с ритуксимабом все пациенты ($n = 4$), стойкая ремиссия сохраняется у 3 (75%) детей.

Рисунок 1

Терапия второй и третьей линий вторичного СФЭ

Figure 1

Second-line and third-line treatment for secondary ESy



Другими препаратами, используемыми в качестве второй и последующих линий терапии в обеих группах, были: циклоспорин А (ПО – 16,7%), циклофосфамид (ПО – 16,7%, ЧО – 16,7%), азатиоприн (ПО – 33,3%), бортезомиб (n = 1, ЧО), даназол (n = 1, без ответа). Спленэктомия оказалась эффективной у 2 (67%) из 3 пациентов с вторичным СФЭ. Еще 1 ребенку была проведена процедура плазмафереза без значимого эффекта.

У единичных пациентов на этапе третьей и четвертой линий применялась различная комбинированная иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид и ритуксимаб (n = 1, ЧО); циклофосфамид, ритуксимаб и ММФ (n = 1, ЧО); ритуксимаб и цикло-

спорин А (n = 1, стойкая ремиссия); ритуксимаб и ГКС (n = 1, стойкая ремиссия).

Дополнительно к основной иммуносупрессивной терапии 6 пациентам назначались препараты агонистов рецептора тромбопоэтина для улучшения ответа со стороны тромбоцитопении. У 2 (33,3%) пациентов получен ПО.

В группе вторичных СФЭ 5 пациентам была проведена ТГСК в качестве радикальной терапии диагностированного ПИДС. Умерли 2 пациента через 10 и 4 мес от ТГСК. У 3 детей через 10, 12 и 6 месяцев после ТГСК состояние стабильное, соответствует срокам посттрансплантационного периода, без признаков аутоиммунных цитопений.

Рисунок 2
Терапия 4–6-й линий терапии вторичного СФЭ

Figure 2
The 4th–6th lines of treatment for secondary ES

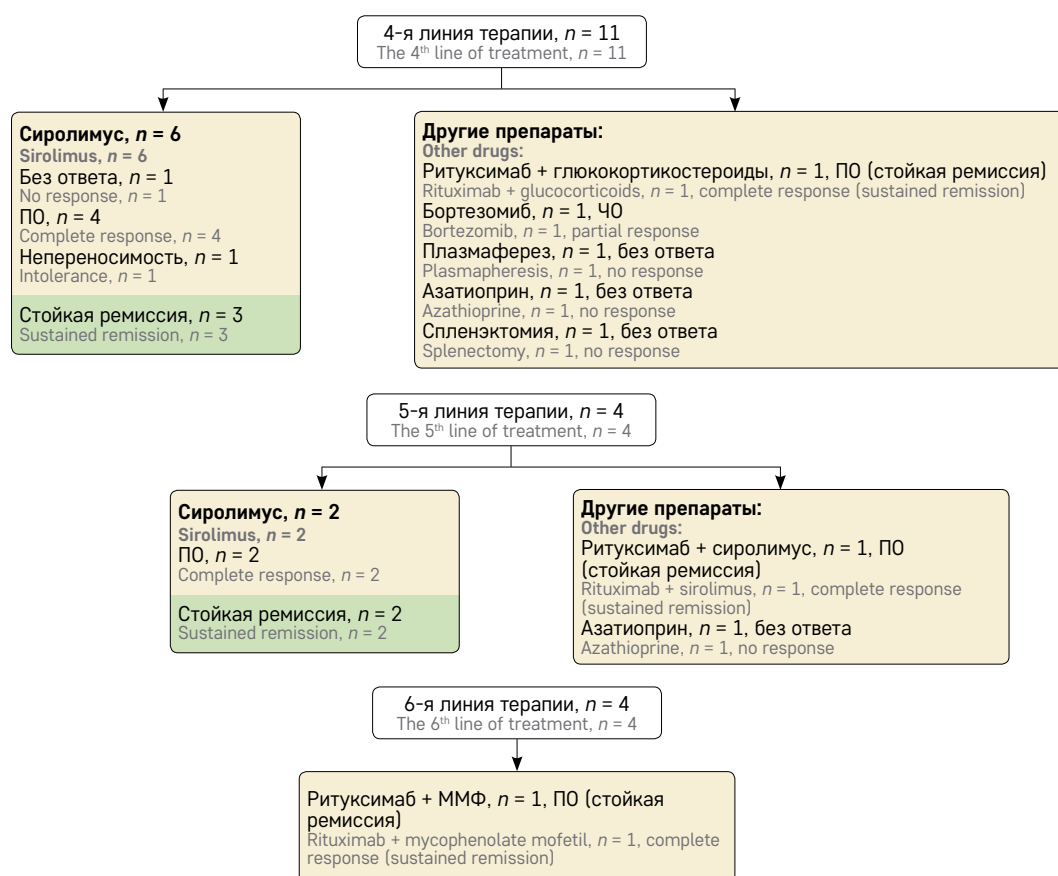
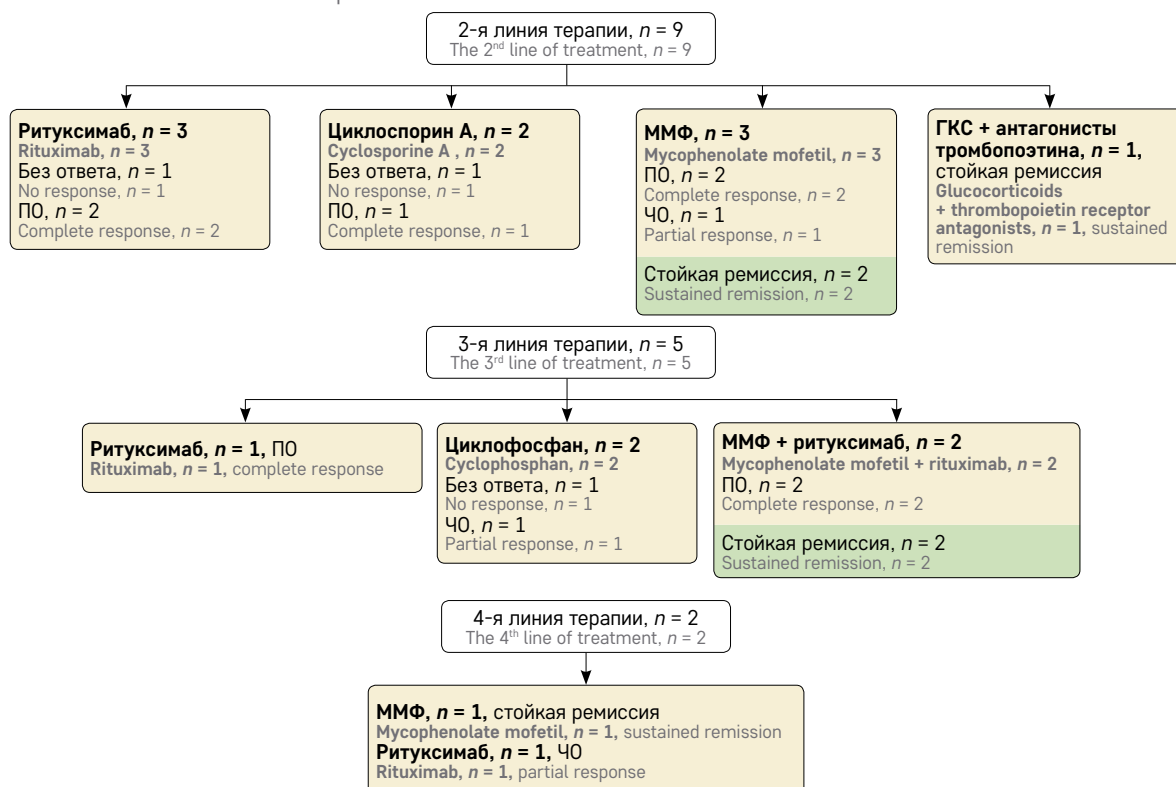


Рисунок 3
Терапия 2–4-й линий терапии идиопатического СФЭ

Figure 3
The 2nd–4th lines of treatment for idiopathic ES



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным нашей работы можно отметить, что более 70% пациентов детского возраста с СФЭ имеют предрасполагающий иммунный дефект, что согласуется с результатами исследования N. Aladjidi и соавт. [7] и I. Al Ghaithi и соавт. [4]. Оставшиеся пациенты с идиопатическим СФЭ, возможно, также имеют нарушения иммунной регуляции, однако пока возможности диагностики не позволяют их выявить. В нашей когорте пациентов СФЭ дебютировал с изолированной цитопенией в 72,5% случаев (ИТП – 43,1%, АИГА – 29,4%), что несколько чаще, чем было описано ранее (54% случаев) [7]. Длительность промежутка до развития второй цитопении в среднем составила 2 года, что аналогично ранее опубликованным данным [7].

Стоит также помнить о дифференциальной диагностике пациентов с СФЭ, что может драматически сказаться на эффективности терапии и исходе заболевания. Врожденная ТТП может скрываться под «маской» СФЭ, но она не является аутоиммунным заболеванием и поэтому не требует иммуносупрессивной терапии.

Результаты нашего исследования еще раз подчеркивают крайне низкую эффективность использования ГКС, ВВИГ и их комбинации в качестве первой линии терапии. Из всех пациентов в нашем исследовании ($n = 51$) стойкая ремиссия на терапию первой линии была достигнута у 3 (5,9%), при этом монотерапия как ГКС, так и ВВИГ не была в состоянии добиться продолжительной ремиссии (все ПО и ЧО были весьма короткими) [4, 7, 8]. В подавляющем

большинстве анализируемых случаев у пациентов детского и подросткового возраста с СФЭ потребовалась терапия второй и последующих линий, что подтверждает литературные данные о сложности терапии данного заболевания [7].

При анализе нашей когорты обращала на себя внимание необходимость использования большего числа линий терапии у пациентов, имевших вторичный СФЭ (рисунк 4), что говорит о его более резистентном течении.

Монотерапия ритуксимабом в разных линиях терапии была проведена 17 больным (13 детей со вторичным СФЭ и 4 – с идиопатическим СФЭ). Ответ (ПО или ЧО) был достигнут в 13 (76,5%) случаях, при этом стойкая ремиссия констатирована у 2 (15,4%) пациентов.

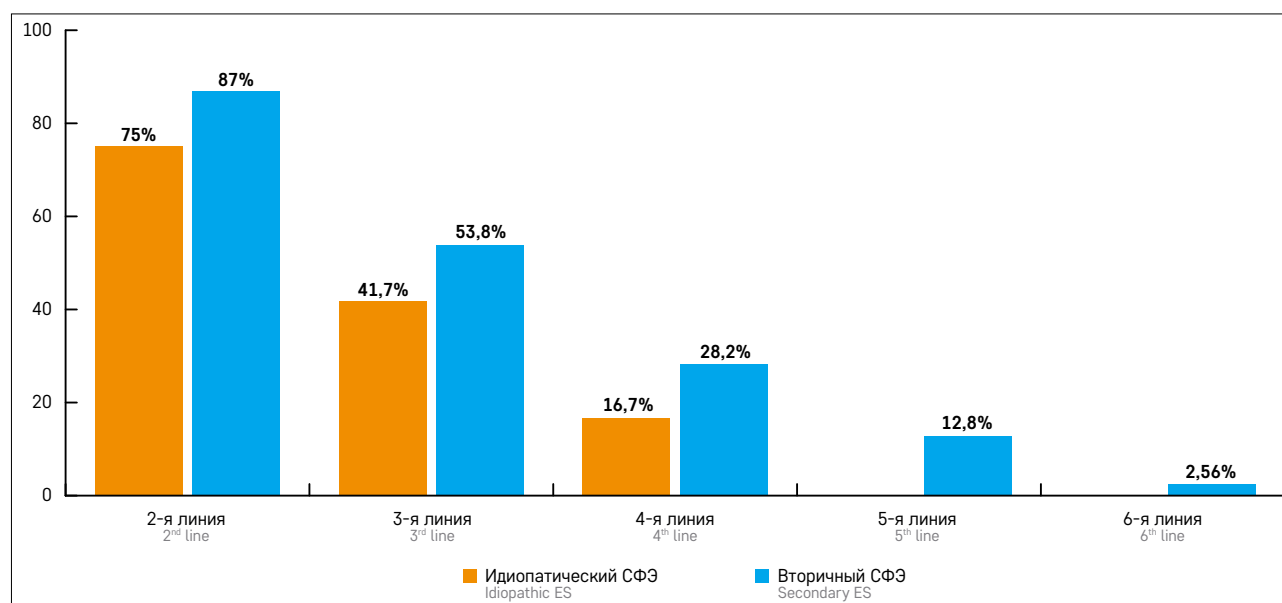
Монотерапию ММФ в разных линиях терапии СФЭ получили всего 17 пациентов (13 детей со вторичным СФЭ и 4 – с идиопатическим СФЭ). Ответы на терапию (ПО и ЧО) 16 (94%) детей, из них в 8 (50%) случаях была достигнута стойкая ремиссия. В 2 случаях отмечена непереносимость ММФ, потребовавшая отмены препарата.

Комбинированное лечение ритуксимабом и ММФ в разных линиях терапии проведено 12 больным (10 детей со вторичным СФЭ и 2 – с идиопатическим СФЭ). ПО получен у всех больных (100%), при этом стойкая ремиссия – у 10 (83,3%) пациентов.

Таким образом, учитывая низкую общую эффективность препаратов первой линии и в целях снижения рисков развития осложнений, для терапии СФЭ у детей и подростков наиболее целесообразно использовать комбинированную терапию ритуксимабом и ММФ или монотерапию ММФ как можно

Рисунок 4
Количество линий терапии у пациентов с СФЭ

Figure 4
The number of lines of treatment in patients with ES



раньше, оптимально в первой линии, но не позже второй линии терапии.

Возможность безопасного длительного применения ММФ в терапии детей и подростков с СФЭ была показана N. Aladjidi и соавт. и M. Miano [3, 7]. В нашем исследовании непереносимость ММФ была отмечена только в 2 случаях, что составило 6,9% всех пациентов ($n = 29$), получавших препарат в монорежиме ($n = 17$) или в составе комбинированной терапии ($n = 12$).

Для пациентов, которые не ответили на терапию ММФ или комбинацию ритуксимаба и ММФ, в качестве следующей опции, основываясь на полученных нами данных о высокой эффективности, может быть рекомендована терапия сиролимусом в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с СФЭ в детском возрасте необходимо проводить более углубленное обследование, включая иммунологическое и генетическое, в целях своевременной диагностики предрасполагающего иммуно-

дефицитного состояния и исключения врожденной ТТП. Это важно в первую очередь для дальнейшей тактики ведения и терапии пациента, что в итоге будет определять прогноз. При выборе терапии необходимо помнить, что использование ритуксимаба и ММФ в комбинации наиболее эффективно в случае развития рецидива или неэффективности первой линии терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Raikina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Smetanina N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Литература

1. Evans R.S., Takahashi K., Duane R.T., Payne R., Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med* 1951; 87 (1): 48–65.
2. Michel M., Chanet V., Dechartres A., Morin A.S., Piette J.C., Cirasino L., et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114(15):3167–72.
3. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016; 172: 524–34.
4. Al Ghaithi I., Wright N.A.M., Breakey V.R., Cox K., Warias A., Wong T., et al. Combined autoimmune cytopenias presenting in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (2): 292–8.
5. Despotovic J.M. Immune Hematology. Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias. Springer; 2018.
6. Seidel M.G. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiency: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014; 124 (15): 2337–44.
7. Aladjidi N., Fernandes H., Leblanc T., Vareliette A., Rieux-Laucat F., Bertrand Y., et al. Evans syndrome in children: long-term outcome in prospective French national observation cohort. *Front Pediatr* 2015; 3: 79.
8. Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Кузьмина Ж.А., Калинина И.И., Петрова У.Н., Салимова Т.Ю. и др. Синдром Фишера–Эванса. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (1): 75–86.