

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-104-111>

## Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наследственной гемолитической анемии вследствие дефицита пируваткиназы. Клиническое наблюдение

Б.М. Курманов<sup>1</sup>, Е.А. Бурцев<sup>1</sup>, И.О. Власова<sup>1</sup>, Е.А. Журавель<sup>1</sup>, Э.В. Кумирова<sup>1,2</sup>, С.И. Валиева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

**Контактные данные:** Булат Максумович Курманов [bulat.kurmanov@mail.ru](mailto:bulat.kurmanov@mail.ru)

*Гемолитическая анемия вследствие дефицита фермента пируваткиназы – редкое врожденное заболевание, вызванное дефектом гликолитического пути. Данная анемия является наиболее распространенной среди всех энзимопатий. Существуют различные методы лечения этого заболевания. В данной статье представлен клинический случай успешно проведенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентки с дефицитом фермента пируваткиназы.*

**Ключевые слова:** дефицит пируваткиназы, анемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Курманов Б.М., Бурцев Е.А., Власова И.О., Журавель Е.А., Кумирова Э.В., Валиева С.И. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наследственной гемолитической анемии вследствие дефицита пируваткиназы. Клиническое наблюдение. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):104–11.

### Информация об авторах

Б.М. Курманов: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [bulat.kurmanov@mail.ru](mailto:bulat.kurmanov@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0003-5256-1715>, eLibrary SPIN-код: 6707-7578

Е.А. Бурцев: заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

И.О. Власова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [irina\\_taishihina@mail.ru](mailto:irina_taishihina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9209-7238>

Е.А. Журавель: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [evgeniy.zhuravel@yandex.ru](mailto:evgeniy.zhuravel@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2049-897X>

Э.В. Кумирова: д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

С.И. Валиева: д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе Морозовской ДГКБ, профессор кафедры педиатрии им. акад. М.Я. Студеникина Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [valieva.sania@yandex.ru](mailto:valieva.sania@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0009-6241-9142>

### Вклад авторов

Б.М. Курманов: разработка концепции исследования и дизайна статьи, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Е.А. Бурцев: участие в терапии пациента, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

И.О. Власова, Е.А. Журавель: участие в терапии пациента, написание текста рукописи

Э.В. Кумирова: участие в терапии пациента, научное редактирование статьи

С.И. Валиева: научное редактирование статьи

## Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in congenital pyruvate kinase deficiency. Case report

*B.M. Kurmanov<sup>1</sup>, E.A. Burtsev<sup>1</sup>, I.O. Vlasova<sup>1</sup>, E.A. Zhuravel<sup>1</sup>, E.V. Kumirova<sup>1,2</sup>, S.I. Valieva<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

*Hemolytic anemia due to pyruvate kinase deficiency is a rare congenital disease caused by a defect in the glycolytic pathway. This anemia is the most common among all enzymopathies. There are various treatment methods for this disease. This article presents a clinical case of a successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with pyruvate kinase deficiency.*

**Key words:** pyruvate kinase deficiency, anemia, hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Kurmanov B.M., Burtsev E.A., Vlasova I.O., Zhuravel E.A., Kumirova E.V., Valieva S.I. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in congenital pyruvate kinase deficiency. Case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):104–11.

### Information about the authors

B.M. Kurmanov: Pediatric Hematologist of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [bulat.kurmanov@mail.ru](mailto:bulat.kurmanov@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0003-5256-1715>, eLibrary SPIN-код: 6707-7578

E.A. Burtsev: Head of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

I.O. Vlasova: Hematologist of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [irina\\_taishihina@mail.ru](mailto:irina_taishihina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9209-7238>

E.A. Zhuravel: Pediatric Oncologist of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [evgeniy.zhuravel@yandex.ru](mailto:evgeniy.zhuravel@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2049-897X>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Head of Department of Pediatric Palliative Care of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

S.I. Valieva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Scientific and Educational Work at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician M.Ya. Studenikin of the Institute of Clinical Medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valieva.sania@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-6241-9142>

**Authors' contributions**

B.M. Kurmanov: development of the concept and design of the study, data collection, analysis of obtained data and scientific material, literature review, manuscript drafting, preparation of the reference list, and abstract writing

E.A. Burtsev: patient therapy, manuscript drafting, preparation of the reference list, abstract writing

I.O. Vlasova, E.A. Zhuravel: patient therapy, manuscript drafting

E.V. Kumirova: patient therapy, scientific editing of the article

S.I. Valieva: scientific editing of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Наследственная гемолитическая несфероцитарная анемия вследствие дефицита пируваткиназы (ДПК) – редкое аутомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с выявлением патогенных вариантов (ПВ) в гене *PKLR* [1]. Пируваткиназа является одним из основных ферментов гликолиза, который катализирует последнюю стадию гликолиза – перенос фосфорильной группы с фосфоенолпирувата на аденозиндифосфат (рис. 1). Результатом данной реакции является синтез до 50 % аденозинтрифосфата, потребляемого эритроцитами [3]. В организме данный фермент представлен в 4 изоформах [4]:

- PKL – экспрессируется в печени, коре почек и тонкой кишке;
- PKR – преобладает в эритроцитах;
- PKM1 – экспрессируется в скелетных мышцах, сердце и мозге;
- PKM2 – экспрессируется в лейкоцитах, тромбоцитах, легких, селезенке, почках, жировой ткани.

Лечение пациентов с ДПК носит поддерживающий характер и состоит из трансфузий эритроцитосодержащих сред, хелаторной терапии при перегрузке железом, желчегонной терапии, спленэктомии [5]. Одним из возможных вариантов лечения тяжелых форм ДПК является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В связи с отсутствием на сегодняшний день четких показаний и единых международных рекомендаций по применению этого метода опыт проведения аллогенной ТГСК при данном заболевании ограничен [6, 7].

Первый случай проведения аллогенной ТГСК у пациента с ДПК был описан в 2000 г. (ребенок в возрасте 5 лет, донор – HLA-идентичная сестра). При сроке наблюдения 3 года после ТГСК у пациента был достигнут и сохранялся полный донорский химеризм, отсутствовала потребность в заместительной терапии компонентами крови [6].

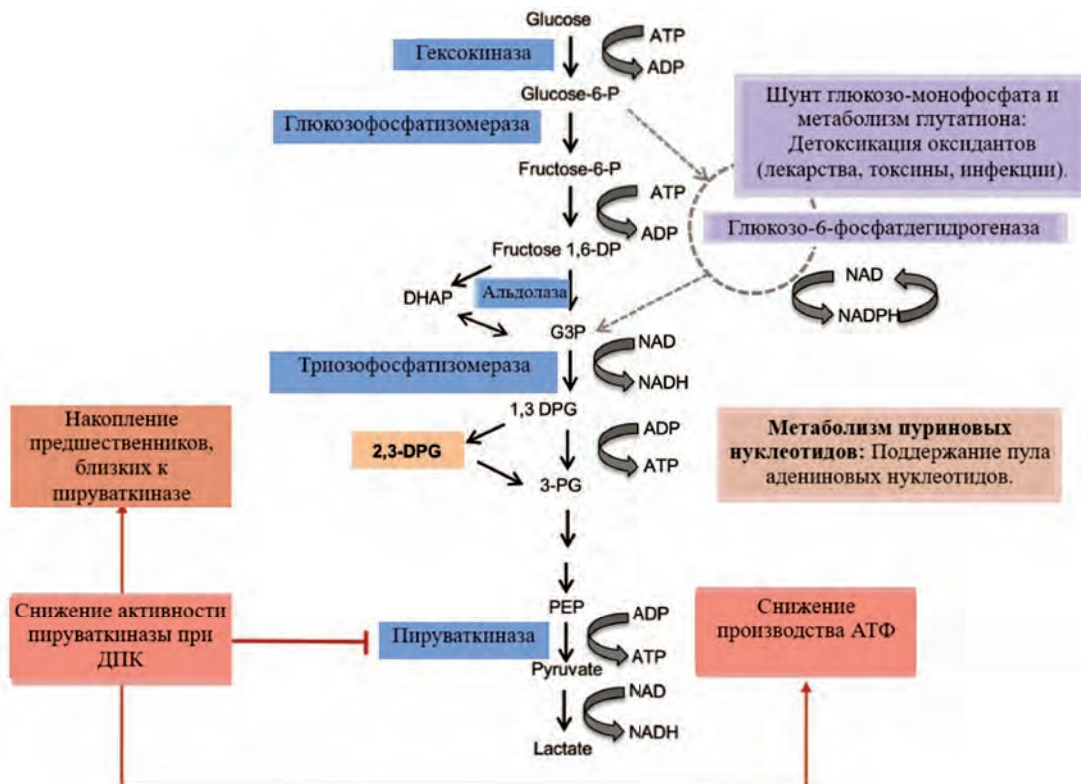


Рис. 1. Гликолитический путь (модифицировано из [2]). АТФ – аденозинтрифосфат

Fig. 1. The glycolytic pathway (adapted from [2]). АТФ – adenosine triphosphate

Наиболее крупное исследование, включающее 16 пациентов с ДПК, трансплантированных в странах Европы и Азии с 1996 по 2015 г., было опубликовано в 2018 г. S. van Straaten et al. [7]. Медиана возраста пациентов, включенных в публикацию, составила 6,5 лет. Все пациенты были трансфузионно зависимы до этапа трансплантации. В данной когорте больных применялись различные режимы кондиционирования и терапевтические стратегии. Приживление трансплантата было достигнуто в 15 из 16 случаев. Пять (31 %) из 16 пациентов умерли от посттрансплантационных осложнений. В 6 (38 %) из 16 случаев развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) IV степени. Лучшая выживаемость наблюдалась у пациентов, которые проходили этап ТГСК до 10-летнего возраста. Факт проведения спленэктомии также ухудшал выживаемость. Анализ всех 16 случаев показал 3-летнюю общую выживаемость, равную 65 % [7]. Наиболее значимые публикации по ТГСК у пациентов с ДПК суммированы в табл. 1.

Таким образом, учитывая применение различных типов доноров, режимов кондиционирования и отличия в проведении сопроводительной терапии, наиболее эффективный и безопасный трансплантационный режим у пациентов с ДПК пока неясен. Приводим описание клинического случая нашей пациентки с ДПК.

#### Клинический случай

В клинику за помощью обратилась семья, в которой ребенок страдал хронической гемолитической анемией. На момент поступления девочке было 8 лет. Из анамнеза известно, что сразу после рождения отмечалось развитие дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких в 1-е сутки жизни. Уровень гемоглобина по данным общего анализа крови был снижен до 58 г/л, отмечалось выраженное увеличение печени и селезенки. Проводилось заменное переливание крови. Экстубирована на 9-е сутки жизни. После выписки вновь зарегистрировано снижение гемоглобина до 53 г/л. Девочка обследована в консультативной поликлинике по месту жительства. Проведены исследования фракций гемоглобина — без патологии, антиглобулиновый тест и тест с дизэпоксибутаном — отрицательные, миелограмма — в норме, исследование осмотической стойкости эритроцитов — вариант нормы. Также ребенок был обследован в различных клиниках Азербайджана, Турции и Ирана. По данным проведенных обследований были исключены такие заболевания, как талассемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Все клиники выставили диагноз: гемолитическая несфероцитарная анемия. По месту жительства проводилась трансфузионная и хелаторная терапия.

К моменту поступления в наше отделение в анамнезе ребенка насчитывалось 118 трансфузий эритроцитарной взвеси. При физикальном обследовании обращали на себя внимание иктеричность кожи и склер, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +5 см из-под

края реберной дуги), резко дисгармоничное развитие (рост — 125 см, масса тела — 20 кг).

По результатам молекулярно-генетического обследования методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing) у пациентки было выявлено 2 ПВ в генах *G6PD* и *PKLR*. Первый ПВ был локализован в 9-м экзоне гена *G6PD* и характеризовался заменой 1 нуклеотида в гетерозиготном состоянии (с.1003G>A), что, в свою очередь, вызывает замену аминокислоты р.(Ala335Thr). Данный ПВ описан в литературе с доказанной функциональной значимостью при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Второй ПВ был локализован в 7-м экзоне гена *PKLR* и характеризовался заменой 1 нуклеотида в гомозиготном состоянии (с.1109C>T), что приводит к замене аминокислоты р.(Ala370Val). По совокупности данных замена была классифицирована как вариант с неясной клинической значимостью. Гомозиготные и компунд-гетерозиготные мутации в гене *PKLR* описаны при аутосомно-рецессивной форме ДПК, приводящей к гемолитической анемии [11].

В качестве следующей линии терапии принято решение о проведении аллогенной ТГСК. По результатам обследования у пациентки был обнаружен полностью HLA-идентичный сиблинг (сестра).

Учитывая длительный трансфузионный анамнез, в рамках предтрансплантационного обследования пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография в режиме T2 в целях оценки потенциальной перегрузки железом печени и миокарда. По результатам обследования была выявлена перегрузка печени железом IV степени, миокард — без признаков перегрузки железом. До поступления в отделение ТГСК ребенок регулярно получал хелаторную терапию.

Скрининг на анти-HLA-антитела выявил более 70 различных видов, что являлось следствием ранее перенесенных трансфузий необлученными компонентами крови (рис. 2а).

Учитывая отсутствие единого мнения в плане подготовки и проведения ТГСК, за основу был взят режим подготовки, применяемый у пациентов с  $\beta$ -талассемией [12]. В целях элиминации ранее выявленных антител и предупреждения дальнейшего антителообразования пациентке было выполнено 3 лимфодеплетирующих блока с флударабином в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>, с последующим двукратным введением даратумумаба.

После проведенной предтрансплантационной подготовки сохранялся высокий уровень антител (рис. 2б), в целях дальнейшего снижения титра выполнено 5 процедур экстракорпоральной очистки с помощью сорбционной колонки «Иммуно-Адсопак», позволившей значительно снизить уровень антител (рис. 2в).

В дальнейшем пациентке была проведена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора (сестры) (табл. 2). Период аплазии протекал без значимых осложнений. Восстановление кроветворения зафиксировано на день +19.

В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие ряда осложнений:

**Таблица 1. Сводные данные публикаций по ТГСК при ДПК (начало)**
**Table 1. Summary data of publications on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pyruvate kinase deficiency (beginning)**

№	Автор Author	Число пациентов Number of patients	Спленэктомия Splenectomy	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Донор Допог Donor	Возраст на момент ТГСК Age at HSCT	Источник стволовых клеток Stem cell source	Острая РТПХ Acute GVHD	Инфекционные осложнения Infection	Медиана наблюдения, мес Follow-up time, months	Результат Outcome
1	S. van Straaten et al. [7]	16	Нет No	Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Bu – 16 мг/кг/ mg/kg, ATG – 20 мг/ кг/mg/kg	MSD	5 лет 5 years	Костный мозг Bone marrow	Нет No	Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	235	Жив Alive
			Да Yes	Cy – 90 мг/кг/ mg/kg, Flu – 100 мг/ м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Bu – 16 мг/кг/ mg/kg, ATG – 7,5 мг/ кг/mg/kg	MFD	15 лет 15 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник, печень – IV степень Skin, intestine, liver – grade IV	Первичная цитомегаловирусная инфекция, аспергиллезная пневмония Primary cytomegalovirus infection, aspergillosis pneumonia	15	Умер Died
			Нет No	Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Bu – 19,2 мг/кг/mg/kg – 1, ATG – 30 мг/кг/mg/kg, Flu – 160 мг/ м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	Пуповинная кровь Cord blood	1 год 7 месяцев 1 year 7 months	Пуповинная кровь Cord blood	Кожа – I степень Skin – grade I	Бактериальная инфекция Bacterial infection	72	Жив Alive
			2 пациента: 3 года – нет; 41 год – да 2 patients: 3 years – no, 41 years – yes	ТТ – 8 мг/кг/ mg/kg, Трео – 42 г/ м <sup>2</sup> /g/m <sup>2</sup> , ATG – 15 мг/ кг/mg/kg	MUD, MSD	3 года, 41 год 3 years, 41 years	Костный мозг в обоих случаях Bone marrow in both cases	Нет No	3 года – нет, 41 год – подозрение на грибковую пневмонию 3 years – no, 41 years – suspected fungal pneumonia	65, 12	Оба живы Both are alive
			4 пациента: нет 4 patients: no	Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120–160 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Bu – 3,2–4,8 мг/кг/mg/kg	MUD – 3, пуповинная кровь/ cord blood – 1	2 года 6 месяцев, 1 год 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год 2 месяца 2 years 6 months, 1 year 6 months, 9 months, 1 year 2 months	Периферические стволовые клетки/ peripheral stem cells – 3, пуповинная кровь/ cord blood – 1	Кожа – II степень, кишечник – IV степень, локализация не указана – II степень, 1 пациент – без РТПХ Skin – grade II, intestine – grade IV, localization not specified – grade II, 1 patient – without GVHD	Фебрильная нейтропения – нет, пневмония – нет Febrile neutropenia – no, pneumonia – no	8, 34, 24, 12	Все живы Everyone is alive
			Да Yes	Cy – 120 мг/кг/ mg/kg, Bu – 12,8 мг/кг/mg/kg, ATG – 600 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Flu – 120 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MFD	17 лет 17 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Кожа, кишечник – IV степень Skin, intestines – grade IV	Сепсис ( <i>E. faecium</i> ), подозрение на грибковую пневмонию Sepsis ( <i>E. faecium</i> ), suspected fungal pneumonia	5	Умер Died
			Да Yes	Bu – 10,8 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , ATG – 4 мг/кг/ mg/kg, Flu – 160 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , ТТ – 8 мг/кг/ mg/kg, Трео – 42 г/ м <sup>2</sup> /g/m <sup>2</sup>	MUD	39 лет 39 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник – IV степень Skin, intestines – grade IV	Нет No	25	Умер Died

**Таблица 1.** Сводные данные публикаций по ТГСК при ДПК (окончание)

**Table 1.** Summary data of publications on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pyruvate kinase deficiency (end)

№	Автор Author	Число пациентов Number of patients	Спленэктомия Splenectomy	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Донор Donor	Возраст на момент ТГСК Age at HSCT	Источник стволовых клеток Stem cell source	Острая РТПХ Acute GVHD	Инфекционные осложнения Infection	Медиана наблюдения, мес Follow-up time, months	Результат Outcome
1	S. van Straaten et al. [7]	16	Да Yes	ATG – 6 мг/кг/ mg/kg, Flu – 160 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , ТТ – 8 мг/кг/ mg/kg, Тreo 42 г/м <sup>2</sup> /г/ m <sup>2</sup> – 1	MFD	7 лет 7 years	Костный мозг Bone marrow	Нет No	Реактивация цитомегаловируса Reactivation of cytomegalovirus	29	Жив Alive
			Нет No	ATG – 8 мг/кг/ mg/kg, Flu – 160 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Bu – по концентрации/by concentration – 1	MUD	6 лет 6 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник печень – IV степень Skin, intestine, liver – grade IV	Реактивация цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр Reactivation of cytomegalovirus and Epstein–Barr virus	2	Умер Died
			Да Yes	ATG – 7,5 мг/кг/mg/kg, Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MUD	10 лет 10 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник – III степень Skin, intestine – grade III	Аспергиллезная пневмония Aspergillosis pneumonia	13	Умер Died
			Да Yes	ATG – 7,5 мг/кг/mg/kg, Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MUD	11 лет 11 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Нет No	–	36	Жив Alive
			Нет No	ATG – 7,5 мг/кг/mg/kg, Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MUD	8 лет 8 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Нет No	–	30	Жив Alive
2	L.P. Zhan et al. [8]	1	Нет No	Cy – 120 мг/кг/ mg/kg, Flu – 150 мг/кг/ mg/kg, Bu – 12,8 мг/кг/ mg/kg, ATG – 10 мг/кг/ mg/kg	MUD	4 года 4 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Кожа, кишечник – IV степень Skin, intestine – grade IV	–	22	Жив Alive
3	Z.Y. Ma et al. [9]	1	–	–	MUD	–	–	–	–	–	–
4	Y. Pang et al. [10]	2	Нет No	Cy – 80 мг/кг/ mg/kg, Flu – 200 мг/кг/ mg/kg, Bu – 19,2 мг/кг/ mg/kg, ATGAM – 100 мг/кг/mg/kg	MMFD	3 года 3 years	Костный мозг + периферические стволовые клетки крови Bone marrow + peripheral stem cells	Нет No	Нет No	–	Жив Alive
			Нет No	Cy – 160 мг/кг/ mg/kg, Flu – 200 мг/кг/ mg/kg, Bu – 14,4 мг/кг/ mg/kg, ATGAM – 100 мг/кг/mg/kg	–	4 года 4 years	Пуповинная кровь Cord blood	Кожа – I степень Skin – grade I	Нет No	–	Жив Alive

**Примечание (здесь и в табл. 2).** Cy – циклофосфамид; Treo – треосульфат; Flu – флударабин; Bu – бусульфат, ТТ – тиотена; ATG – тимоглобулин; ATGAM – АТГАМ; MSD – совместимый сиблинг-донор; MFD – совместимый родственный донор; MUD – совместимый неродственный донор; MMFD – гаплоидентичный донор.

**Note (here and in Table 2).** GVHD – graft-versus-host disease; Cy – cyclophosphamide; Treo – threosulfan; Flu – fludarabine; Bu – busulfan; TT – thiotepa; ATG – thymoglobulin; MSD – matched sibling donor; MFD – matched family donor; MUD – matched unrelated donor; MMFD – mismatched family.

а			б				
Определение Антител HLA -DRB1	15 466	MF1	704:02	Определение Антител HLA -DRB1	10 277	MF1	04:02
Определение Антител HLA -DRB1	14 891	MF1	714:01	Определение Антител HLA -DRB1	8 573	MF1	11:03
Определение Антител HLA -DRB1	14 890	MF1	711:01	Определение Антител HLA -DRB1	8 235	MF1	13:01
Определение Антител HLA -DRB1	14 069	MF1	703:03	Определение Антител HLA -DRB1	6 579	MF1	01:03
Определение Антител HLA -DRB1	14 016	MF1	713:01	Определение Антител HLA -DRB1	6 362	MF1	13:05
Определение Антител HLA -DRB1	13 880	MF1	711:04	Определение Антител HLA -DRB1	6 394	MF1	16:02
Определение Антител HLA -DRB1	13 727	MF1	704:03	Определение Антител HLA -DRB1	6 304	MF1	12:01
Определение Антител HLA -DRB1	13 426	MF1	703:01	Определение Антител HLA -DRB1	5 533	MF1	14:01
Определение Антител HLA -DRB1	13 444	MF1	708:02	Определение Антител HLA -DRB1	5 295	MF1	03:02
Определение Антител HLA -DRB1	13 269	MF1	704:01	Определение Антител HLA -DRB1	5 226	MF1	03:03
Определение Антител HLA -DRB1	13 140	MF1	704:04	Определение Антител HLA -DRB1	5 029	MF1	03:01
Определение Антител HLA -DRB1	13 224	MF1	704:05	Определение Антител HLA -DRB1	4 885	MF1	04:03
Определение Антител HLA -DRB1	13 145	MF1	713:03	Определение Антител HLA -DRB1	4 845	MF1	14:03
Определение Антител HLA -DRB1	12 883	MF1	711:03	Определение Антител HLA -DRB1	4 517	MF1	14:04
Определение Антител HLA -DRB1	12 377	MF1	791:01	Определение Антител HLA -DRB1	4 299	MF1	03:02
Определение Антител HLA -DRB1	11 808	MF1	714:03	Определение Антител HLA -DRB1	4 294	MF1	04:01
Определение Антител HLA -DRB1	11 510	MF1	703:02	Определение Антител HLA -DRB1	4 298	MF1	04:04
Определение Антител HLA -DRB1	11 400	MF1	714:04	Определение Антител HLA -DRB1	4 298	MF1	08:01
Определение Антител HLA -DRB1	11 276	MF1	713:05				
Определение Антител HLA -DRB1	10 848	MF1	708:01				

в			
Определение Антител HLA -DRB1	841	MF1	711:01
Определение Антител HLA -DRB1	784	MF1	711:04
Определение Антител HLA -DRB1	792	MF1	713:03

**Рис. 2.** Динамика изменения числа анти-HLA-антител на фоне проведения терапии даратумумабом и иммуносорбции: а – количество HLA-антител к локусу DRB1 инициально при поступлении; б – снижение количества HLA-антител в динамике после 2 введений даратумумаба; в – количество HLA-антител после 5 процедур иммуносорбции с колонкой «Иммуно-Адсопак» перед ТГСК

**Fig. 2.** Dynamics of changes in the number of anti-HLA antibodies during daratumumab therapy and immunoadsorption: a – the number of HLA antibodies to the DRB1 locus is initially determined upon admission; б – decrease in the number of HLA antibodies in dynamics after 2 injections of daratumumab; в – the amount of HLA antibodies after 5 immunosorption procedures with the “Immuno-Adsopak” column before HSCT

**Таблица 2.** Данные пациентки, донора и трансплантационный режим  
**Table 2.** Patient's, donor data and conditioning regimen

Параметр Parameter	Описание Describe
Возраст на момент ТГСК, годы Age at HSCT, years	8
Уровень сывороточного ферритина перед ТГСК, мкг/л Pre-transplant ferritin, mcg/l	4503
Донор Donor	MSD
Режим кондиционирования Conditioning regimen	ТТ – 10 мг/кг/mg/kg, Тео – 42 г/м <sup>2</sup> /g/m <sup>2</sup> , Flu – 150 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , АТГ – 10 мг/кг/mg/kg, RTX – 375 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>
Источник трансплантата Transplant source	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells
Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Су – 50 мг/кг/mg/kg, дни/ days +3, +4, такролимус/ tacrolimus, MMF – со дня/ from the day +5
Клеточность трансплантата по CD34 <sup>+</sup> , × 10 <sup>6</sup> /кг CD34 <sup>+</sup> cell dose, × 10 <sup>6</sup> /kg	6

**Примечание.** RTX – ритуксимаб; MMF – микофенолата мофетил.  
**Notes.** RTX – rituximab; MMF – mycophenolate mofetil.

- геморрагический цистит со дня +40. Проводились анальгетическая и спазмолитическая терапия, магнитотерапия на область мочевого пузыря. Купирование явлений цистита достигнуто ко дню +76. Последняя трансфузия эритроцитарной взвеси пациентке проведена на день +122 после ТГСК;

- острая РТПХ, кожная форма II–III степени, со дня +40, присоединение кишечной формы IV степени со дня +47, печеночной формы со дня +49 (билирубин – 97 мкмоль/л). Проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия: метилпреднизолон – 2 мг/кг,

ведолизумаб № 4, этанерцепт № 2, такролимус, трансплантация фекальной микробиоты № 2, трансфузии мезенхимальных стволовых клеток № 2. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика, течение острой РТПХ купировано ко дню +119;

- тяжелая белково-энергетическая недостаточность. С момента манифестации острой РТПХ кишечной формы отмечалась выраженная потеря массы тела (4 кг за неделю), несмотря на полное парентеральное питание. Проводилась нутритивно-метаболическая поддержка, на фоне которой отмечалась медленная положительная динамика в виде постепенного набора массы тела;

- парциальная красноклеточная аплазия со дня +180 (снижение уровня гемоглобина до 85 г/л). Проводилась терапия даратумумабом (1 введение), процесс купирован (гемоглобин – 120–130 г/л);

- хроническая РТПХ с поражением легких со дня +235. Проводится комплексная иммуносупрессивная терапия с положительной динамикой на фоне лечения.

### Обсуждение результатов

Гемолитическая анемия вследствие ДПК имеет разнообразные клинические проявления. У части пациентов в течение всей жизни анемия полностью компенсирована, а у других может наблюдаться тяжелая хроническая трансфузионно зависимая форма. В описанном нами случае обнаружена замена нуклеотида в гомозиготном состоянии с.1109С>Т, приводящая к замене аминокислоты р.(Ala370Val) в гене PKLR. Данная замена не зарегистрирована в базах данных полиморфизмов человека и не описана в литературе как патогенная. По совокупности данных замена классифицируется как вариант с неясной клинической значимостью. Также был обнаружен ПВ в гене G6PD в гетерозиготном состоянии с дока-

занной функциональной значимостью при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Возникает вопрос о вкладе каждого варианта в гемолиз в описанном нами случае. Гемолитические кризы вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы характерны преимущественно для лиц мужского пола, поскольку ген *G6PD* расположен на X-хромосоме. Кроме того, они провоцируются триггерами (сульфаниламидами, фторхинолоны, производные нитрофурана, вирусные инфекции, пищевые интоксикации). При изучении анамнеза нашей пациентки таких данных не получено. Опубликованы данные, что наличие гетерозиготной мутации в гене *PKLR* в сочетании с другими наследственными гемолитическими анемиями может утяжелять их течение [13]. В нашем случае сложно ответить на вопрос: влияла ли мутация в гене *G6PD* на мутацию в гене *PKLR*? В литературе нам удалось найти 1 подобную клиническую ситуацию [14]. Учитывая данные публикаций по частоте развития РТПХ у пациентов с ДПК, нельзя исключить течение у таких больных метаболического кри-

за под маской РТПХ, так как факт трансплантации устраняет ДПК только в эритроцитах, в то время как в печени, почках и кишечнике исходный дефицит сохраняется. Также в пользу течения метаболического криза свидетельствует развитие медленной положительной динамики у пациентки после добавления в терапию нутритивно-метаболической поддержки (витамины, левокарнитин). Рост уровней гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы во время лечения, вероятнее всего, был обусловлен дефицитом печеночной фракции пируваткиназы, а не течением печеночной РТПХ [15].

#### Заключение

Представленный нами клинический случай подтверждает, что тяжелые формы наследственной гемолитической анемии вследствие ДПК могут быть излечены с помощью аллогенной ТГСК. Однако необходимы дальнейшие исследования в целях подбора предтрансплантационной подготовки, выбора режима кондиционирования и профилактики РТПХ.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Bankole A.V., Chernyak E.A. Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(2):86–93. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-86-93. [Bankole A.V., Chernyak E.A. Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review). *Rossiiskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):86–93. (In Russ.)].
- Al-Samkari H., van Beers E.J., Kuo K.H.M., Barcellini W., Bianchi P., Glenthøj A., Del Mar Mañú Pereira M., van Wijk R., Glader B., Grace R.F. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. *Haematologica*. 2020;105(9):2229–39. doi: 10.3324/haematol.2019.240846.
- Zanella A., Fermo E., Bianchi P., Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. *Br J Haematol*. 2005;130(1):11–25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05527.x.
- Bianchi P., Fermo E., Glader B., Kanno H., Agarwal A., Barcellini W., Eber S., Hoyer J.D., Kuter D.J., Magalhães Maia T., Del Mar Mañú-Pereira M., Kalfa T.A., Pissard S., Segovia J.-C., van Beers E., Gallagher P.G., Rees D.C., van Wijk R.; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2019;94(1):149–61. doi: 10.1002/ajh.25325.
- Grace R.F., Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020;136(11):1241–9. doi: 10.1182/blood.2019000945. PMID: 32702739.
- Tanphaichitr V.S., Suvatte V., Issaragrisil S., Mahasandana C., Veerakul G., Chongkolwatana V., Waiyawuth W., Ideguchi H. Successful bone marrow transplantation in a child with red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):689–90. doi: 10.1038/sj.bmt.1702576.
- Van Straaten S., Bierings M., Bianchi P., Akiyoshi K., Kanno H., Badell Serra I., Chen J., Huang X., van Beers E., Ekwattanakit S., Güngör T., Adriana Kors W., Smiers F., Raymakers R., Yanez L., Sevilla J., van Solinge W., Segovia J.C., van Wijk R. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. *Haematologica*. 2018;103(2):e82–6. doi: 10.3324/haematol.2017.177857.
- Zhan L.P., Que L.P., Wu Z.Z., Liu D.-D., Wang K.-M., Xu H.-G., Fang J.-P., Huang K. A pyruvate kinase deficiency child with novel PK-LR gene mutations was successfully cured by matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2021;25(7):e14078. doi: 10.1111/ptr.14078.
- Ma Z.Y., Yang X. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a 3-year-old boy with congenital pyruvate kinase deficiency: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(12):2916–22. doi: 10.12998/wjcc.v9.i12.2916.
- Pang Y., Qi X., Qin J., Zhai X., Wang R., Cao J., Zhang N., Liu J., Li J., Wu W., Wei S., Zhang J., Zhang S., Zhang Y., Yue Y. Case report: Modified transplantation for pediatric patients with pyruvate kinase deficiency. *Front Immunol*. 2024;15:1493398. doi: 10.3389/fimmu.2024.1493398.
- Черняк Е.А., Соколова Н.Е., Семиглазова К.В., Лаврентьева И.Н., Донуш Е.К., Плаксина О.И., Борисова М.В., Данилюк Н.А., Митрофанова Е.С., Батурская И.П., Ревина Н.Г., Бурлуцкая Т.И., Раков М.А., Евстратов А.В., Целюсова О.М., Лебедев В.В., Чаплыгина Н.В., Корякина И.В., Осмульская Н.С., Афанасьева Е.И., Никонова О.Е., Соколова Л.И., Цыденешева Е.Х., Юнусова И.М., Зауралов Е.О., Осипова И.В., Асланян К.С., Сипачёва Е.В., Болдырева О.П., Казарян Г.Р., Башарова Е.В., Манн С.Г., Курникова М.А., Райкина Е.В., Сметанина Н.С. Несфероцитарная гемолитическая анемия, вызванная дефицитом пируваткиназы эритроцитов: анализ генных нарушений пациентов детского возраста в Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(2):84–96. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-84-96. [Chernyak E.A., Sokolova N.E., Semiglazova K.V., Lavrentyeva I.N., Donush E.K., Plaksina O.I., Borisova M.V., Danilyuk N.A., Mitrofanova E.S., Baturskaya I.P., Revina N.G., Burlutskaya T.I., Rakov M.A., Evstratov A.V., Tselousova O.M., Lebedev V.V., Chaplygina N.V., Koryakina I.V., Osmulskaya N.S., Afanasyeva E.I., Nikonova O.E., Sokolova L.I., Tsydenesheeva E.Kh., Yunusova I.M., Zauralov E.O., Osipova I.V., Aslanyan K.S., Sipacheva E.V., Boldyreva O.P., Kazaryan G.R., Basharova E.V., Mann S.G., Kurnikova M.A., Raikina E.V., Smetanina N.S. Non-spherocytic hemolytic anemia caused by erythrocyte pyruvate kinase deficiency: the analysis of genetic defects in pediatric patients, living in Russian Federation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(2):84–96. (In Russ.)].
- Anurathapan U., Hongeng S., Pakakasama S., Sirachainan N., Songdej D., Chuansumrit A., Charoenkwan P., Jetsrisuparb A., Sanpakit K., Rujkijyanont P., Meekaewkunchorn A., Lektrakul Y., Iamsirirak P., Surapolchai P., Satayasai W., Sirireung S., Srumsiri R., Wahidiyat P.A., Ungkanont A., Issaragrisil S., Andersson B.S. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous  $\beta$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):813–8. doi: 10.1038/bmt.2016.7.
- Pereira J., Bento C., Manco L., Gonzalez A., Vagace J., Ribeiro M.L. Congenital dyserythropoietic anemia associated to a GATA1 mutation aggravated by pyruvate kinase deficiency. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1551–3. doi: 10.1007/s00277-016-2720-0.
- Pyruvate kinase deficiency. Association with G6PD deficiency. *BMJ*. 1992;305(6856):760–2. doi: 10.1136/bmj.305.6856.760.
- Rinehardt H.N., Villella A.D., Milanese-Yearsley M., Kelly S., El-Hinnawi A. Successful liver transplantation for adolescent patient with pyruvate kinase deficiency-induced cirrhosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(4):e605–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000001876.

Статья поступила в редакцию: 13.12.2025. Принята в печать: 20.01.2026.

Article was received by the editorial staff: 13.12.2025. Accepted for publication: 20.01.2026.