



Марченко Я.М.^{1,2}✉, Мурзабекова М.А.¹, Хурцев К.В.¹

¹ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер,
Ставрополь, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Орфанные заболевания в Ставропольском крае: пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Опыт диагностики и лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: анализ литературы, сбор данных, обработка, написание текста – Марченко Я.М.; концепция и дизайн обзора, редактирование, окончательный вариант – Мурзабекова М.А., Хурцев К.В.

Подана: 24.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: maret2@ya.ru

Резюме

Введение. К орфанным относятся жизнеугрожающие заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции. В России редкими считаются заболевания с распространенностью не более 1 случая на 10 000 населения. С улучшением алгоритмов диагностики отмечается тенденция к росту выявляемости этих патологий. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), будучи орфанным заболеванием, отличается хронически прогрессирующим течением, высокой степенью инвалидизации с медианой выживаемости 10–12 лет от момента установления диагноза без надлежащего патогенетического лечения. Внедрение в клиническую практику ингибитора C5-компонента системы комплемента экулизумаба радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с ПНГ. Вместе с тем у ряда лиц наблюдается проблема субоптимального гематологического ответа в виде сохранения анемии, трансфузионной зависимости, в связи с чем активно разрабатываются новые подходы к лечению заболевания.

Цель. Изучение регистра пациентов с ПНГ в Ставропольском крае, оценка получаемой терапии и ее эффективности.

Материалы и методы. В Ставропольском крае регистр пациентов с ПНГ ведется с 2015 года. Показаниями к обследованию были Кумбс-негативные гемолитические анемии, тромбозы необычной локализации, неясные цитопении. Скрининг на ПНГ осуществлялся путем выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии. Решение о назначении патогенетической терапии принималось лечащим врачом на основании заключения Федерального центра. Оценка эффективности терапии осуществлялась один раз в 3–6 месяцев и включала исследование гемограммы, биохимических параметров, клинической картины заболевания.

Результаты. По состоянию на 2025 год в регистр Ставропольского края внесены данные об 11 пациентах с ПНГ, из них 9 женщин и 2 мужчины. У 80% пациентов в клинической картине наблюдались тромбозы различных локализаций. Подавляющее большинство пациентов (70%) в дебюте заболевания были трансфузионно-зависимыми. В настоящее время 9 пациентов находятся на патогенетической терапии



экулизумабом, 1 пациентка на терапии иптакопаном и 1 пациентка на комбинированной терапии экулизумабом и иптакопаном. Трансфузионную зависимость демонстрируют 2 пациента, более чем у половины пациентов уровень гемоглобина превышает 100 г/л. Эпизоды прорывного гемолиза сохраняются у 40%.

Заключение. За последние годы регистрируется постоянный рост числа пациентов с орфанными болезнями, что связано, с одной стороны, с улучшением диагностики пациентов этой группы, с другой – с увеличением продолжительности жизни таких пациентов благодаря внедрению в клиническую практику инновационных препаратов. Первый препарат, ингибитор C5-комплемента, показал себя исключительно эффективным в лечении пациентов с ПНГ. Разработка и внедрение других проксимальных ингибиторов комплемента позволит сформировать терапевтическую стратегию при субоптимальном ответе на ингибиторы комплемента C5 у пациентов с ПНГ.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб, иптакопан, ингибитор C5-комплемента, субоптимальный ответ, внесосудистый гемолиз, орфанные заболевания

Marchenko Ya.^{1,2}✉, Murzabekova M.¹, Khurtsev K.¹

¹ Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russia

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Orphan Diseases in the Stavropol Region: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Experience of Diagnostics and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature analysis, data collection, processing, writing the manuscript – Marchenko Ya.; the concept and design of the review, editing, final version – Murzabekova M., Khurtsev K.

Submitted: 24.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: maret2@ya.ru

Abstract

Introduction. Orphan diseases include life-threatening diseases, affecting a small part of the population. In Russia, diseases with a prevalence of no more than 1 case per 10,000 population are considered to be rare. With the improvement of diagnostic algorithms, there is a tendency to increase the detectability of these pathologies. Paroxysmal nocturnal hemaglobinuria (PNH), being an orphan disease, is characterized by a chronically progressive duration, a high degree of disability with a median survival of 10–12 years from the moment of diagnosis without proper pathogenetic treatment. The introduction of the C5 complement inhibitor eculizumab into clinical practice has radically improved the prognosis and quality of life of patients with PNH. At the same time, a number of patients have a problem with a suboptimal hematological response in the form of persistent anemia and transfusion dependence, and therefore new approaches to the treatment of the disease are being actively developed.

Purpose. Study of the register of patients with PNH in Stavropol Region, assessment of the received therapy received and its efficiency.

Materials and methods. In Stavropol Region, the registry of patients with PNH has been maintained since 2015. The indications for the examination were Coombs-negative hemolytic anemia, thrombosis of unusual localization, and unclear cytopenia. Screening for PNH was carried out by detecting an PNH-clone in peripheral blood using flow cytometry. The decision on the appointment of pathogenetic therapy was made by the attending physician based on the conclusion of the Federal Center. Assessment for therapy was carried out once every 3–6 months and included a study of the hemogram, biochemical parameters, and the clinical picture of the disease.

Results. For 2025, data on 11 patients with PNH, including 9 women and 2 men, have been entered into the register of Stavropol Region. In 80% of patients, thrombosis of various localizations was observed in the clinical picture. The vast majority of patients (70%) were transfusion-dependent at the onset of the disease. Currently, 9 patients are on eculizumab pathogenetic therapy, 1 patient is on iptacopan therapy and 1 patient receive eculizumab and iptacopan both. Transfusion dependence is demonstrated by 2 patients, more than half of the patients have a hemoglobin level exceeding 100 g/l. Episodes of breakthrough hemolysis persist in 40%.

Conclusion. In recent years, there has been a steady increase in the number of patients with orphan diseases, which is associated, on the one hand, with improved diagnosis of patients in this group, and, on the other, with an increase in the life expectancy of such patients due to the introduction of innovative drugs into clinical practice. The first drug, a C5 complement inhibitor, proved to be extremely effective in the treatment of patients with PNH. The development and implementation of other proximal complement inhibitors will make it possible to form a therapeutic strategy for a suboptimal response to complement C5 inhibitors in patients with PNH.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, iptacopan, C5 complement inhibitor, suboptimal response, extravascular hemolysis, orphan diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Редкие, орфанные (от англ. orphan – «сирота») заболевания – это хронически прогрессирующие, жизнеугрожающие заболевания, приводящие к инвалидизации или сокращению жизни и затрагивающие небольшую часть популяции [1]. Большинство редких патологий характеризуется широким спектром расстройств и симптомов, которые варьируют не только при разных заболеваниях, но и у разных пациентов, страдающих одним и тем же заболеванием, в связи с чем наблюдаются серьезные проблемы с диагностикой, поскольку многие врачи не знают о существовании подобных нозологий либо не умеют их распознавать [1]. В России редкими предлагается считать заболевания с распространенностью не более 1 случая на 10 000 населения. По данным Всероссийской переписи населения 2014 года, орфанными заболеваниями страдают не менее 1% населения страны – 1,5 млн человек. При улучшении диагностики их количество может достичь 8–10% [2].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является крайне редким жизнеугрожающим клональным заболеванием крови с прогрессирующим течением.



По данным международного регистра, инициированного в 2003 году, распространенность ПНГ составляет 1,59 на 100 000 человек [3], а заболеваемость – 1–1,5 на 1 000 000 населения в год [4, 5]. Пик заболеваемости приходится на 30–40 лет и одинаково часто встречается у женщин и мужчин [5].

В основе развития заболевания лежит соматическая мутация гена PIG-A, кодирующего синтез GPI-протеинов в гемопоэтических стволовых клетках. Результатом мутации является формирование и экспансия одного или нескольких ПНГ-клонов с полностью либо частично утраченных GPI-связанных мембранных ингибиторов комплемента CD55 и CD59. При ПНГ эритроциты с дефицитом CD55 и CD59 становятся чувствительны к комплементопосредованному лизису вследствие активации мембраноатакующего комплекса (МАК). МАК вызывает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов [6].

Клинические проявления ПНГ, обусловленные хроническим внутрисосудистым гемолизом (обычно при значительном ПНГ-клоне – более 10% от общего числа клеток крови), включают рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, развитие хронической болезни почек, легочной гипертензии [7]. Болезнь относится к группе хронически прогрессирующих, угрожающих жизни заболеваний. Для естественного ее течения характерна высокая степень инвалидизации пациентов в связи с развивающимися осложнениями, а медиана выживаемости пациентов с ПНГ с клинически значимым гемолизом составляет 10–12 лет от момента установления диагноза [6].

При ПНГ всегда имеет место сочетание внутрисосудистого гемолиза и разной степени выраженности снижения функции костного мозга, клиническим проявлением которой является цитопения. Учитывая сложные взаимоотношения ПНГ и различных вариантов костномозговой недостаточности, выделяют классическую ПНГ при отсутствии дефинитивных признаков другой патологии костного мозга, ПНГ на фоне другого нарушения костномозгового кроветворения (апластическая анемия (АА)/ПНГ, миелодиспластический синдром/ПНГ) и субклиническую ПНГ [8].

Современная диагностика ПНГ основана на выявлении популяций клеток крови с дефицитом экспрессии GPI-связанных белков при помощи моноклональных антител и диагностикума FLAER методом проточной цитометрии [5, 8]. Благодаря внедрению стандартной диагностики в России существенно улучшилась выявляемость ПНГ, что позволило детально охарактеризовать клиническую манифестацию и течение заболевания в крупных когортных исследованиях [9, 10].

Долгие годы лечение ПНГ сводилось к симптоматической терапии (заместительной гемокомпонентной антикоагулянтной, дезинтоксикационной), которая, несомненно, облегчала состояние пациентов и позволяла поддерживать уровень гемоглобина на достаточном уровне. Вместе с тем комплексная поддерживающая терапия не улучшает прогноз заболевания, поскольку она не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента.

Внедрение в клиническую практику ингибитора C5-комплемента экулизумаба в 2007 году радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с ПНГ [5]. Экулизумаб эффективно блокирует внутрисосудистый гемолиз, снижает потребность в гемотрансфузиях, риск тромбообразования, прогрессии нефропатии и повышает выживаемость пациентов с ПНГ [11]. Однако по мере накопления опыта применения ингибиторов C5 выявилась проблема субоптимального гематологического ответа в виде сохранения анемии, трансфузионной зависимости у 30–50% пациентов за счет

феномена внесосудистого гемолиза в результате сохранения активации проксимальных этапов, приводящих к опсонизации дефектных эритроцитов фрагментами комплемента C3 [12]. Перспективой преодоления данной проблемы является разработка и внедрение препаратов, ингибирующих проксимальные этапы активации комплемента (компонента C3, фактора D, фактора В и др.) [12, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение регистра пациентов с ПНГ в Ставропольском крае, оценка получаемой терапии и ее эффективности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Ставропольском крае скрининг на ПНГ путем выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии проводится с 2015 года, с этого же времени ведется регистр пациентов. Показаниями к обследованию обычно являются наличие признаков гемолиза, Кумбс-негативные гемолитические анемии, тромбозы необычной локализации (мезентериальные, венозных синусов головного мозга, вен кожи), неясные цитопении. Проводится исследование показателей общего анализа крови, количества ретикулоцитов, содержания общего и непрямого билирубина, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, сывороточного железа, скорости клубочковой фильтрации, проба Кумбса. Рутинными инструментальными исследованиями являются ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эхокардиография. Кроме того, с целью оценки костномозгового кроветворения пациентам выполняется пункция костного мозга с цитологическим исследованием мазка (миелограмма) и цитогенетическим исследованием (кариотип) костного мозга, а при необходимости – трепанобиопсия и патологоанатомическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов. Решение о назначении патогенетической терапии экулизумабом принимается лечащим врачом на основании заключения Федерального центра, срок рассмотрения составляет от 1 до 3 месяцев. За 2 недели до начала патогенетической терапии всем пациентам проводится вакцинация противоменингококковой вакциной и последующая ревакцинация. Оценка терапии осуществляется один раз в 3–6 месяцев и включает в себя исследование общего анализа крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, уровня ЛДГ, билирубина, ПНГ-клона, выяснение тромботических осложнений, прорывных гемолизом, трансфузионной зависимости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на 2025 год в регистр Ставропольского края внесены данные об 11 пациентах с ПНГ, в том числе 9 женщин и 2 мужчины. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $33,8 \pm 10,0$ года (от 20 до 55 лет). Классическая форма ПНГ установлена у 9 человек, ПНГ на фоне AA – у 2, субклиническая форма – у 0. Размер клона ПНГ в дебюте заболевания у 6 пациентов составил более 50%, причем у 3 – более 90%. У остальных пациентов имел место переменный размер клона (менее 50%). Минорный клон (менее 10%) не выявлен. У 80% пациентов в клинической картине наблюдались тромбозы различных локализаций, чаще всего мезентериальные, вен нижних конечностей, кожи, тромбоэмболия легочной



артерии. Из других клинических проявлений обращали на себя внимание поражение почек у 5 пациентов, симптомы дистонии гладкой мускулатуры – у 1 пациента, эректильная дисфункция – у 2 пациентов. Подавляющее большинство пациентов (70%) в дебюте заболевания были трансфузионно-зависимыми (табл. 1).

В настоящее время 9 пациентов находятся на патогенетической терапии экулизумабом, длительность которой варьирует в широких пределах от 2 до 20 лет, 1 пациентка на терапии иптакопаном (с января 2025 года) и 1 пациентка получает комбинированную терапию иптакопаном и экулизумабом. Оценка терапии представлена в табл. 2. Трансфузионную зависимость демонстрируют 2 пациента, более чем у половины пациентов уровень гемоглобина превышает 100 г/л. У всех пациентов уровень

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с ПНГ
Table 1
General characteristics of patients with PNH

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Диагноз	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ/ AA	ПНГ/ AA	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ
Пол	Ж	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	М	Ж
Возраст на момент постановки диагноза, лет	50	29	33	50	40	41	28	35	22	20	55
Время до постановки диагноза, годы	1	5	1	1	3	1	2	1	2	3	2
Длительность терапии экулизумабом, годы	9	14	2	3	7	3	3	4	11	2	2 мес.
Тромбозы	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет
Трансфузионная зависимость	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Да
Поражение почек	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Гемоглобин, г/л	61	64	98	115	48	54	42	66	112	68	77
ЛДГ, Ед/л	1448	1556	1385	1264	2050	1878	1885	1754	1125	1564	2208
ПНГ-клон	>90	>50	<50	<50	>90	>50	>50	>90	<50	<50	>90

Таблица 2
Оценка патогенетической терапии экулизумабом при ПНГ
Table 2
Evaluation of pathogenetic therapy with eculizumab in PNH

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Диагноз	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ/ AA	ПНГ/ AA	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ
Тромбозы	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Трансфузионная зависимость	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Прорывной гемолиз	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Гемоглобин, г/л	88	116	101	122	82	78	112	90	130	118	100
ЛДГ, Ед/л	480	230	320	410	470	520	240	260	240	230	380

ЛДГ в рамках 1,5 нормы. Эпизоды прорывного гемолиза сохраняются у 40%. У 1 пациента на фоне терапии случился эпизод тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Приводим пример клинического случая АА/ПНГ. Пациентка П. 45 лет считает себя больной с апреля 2021 года, когда появились и стали нарастать жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, одышку при незначительной нагрузке. Установлен диагноз приобретенной апластической анемии нетяжелого течения. Одновременно методом стандартной высокочувствительной проточной цитометрии верифицирован ПНГ-клон: эритроциты (суммарно) 0,89%, гранулоциты 16,20%, моноциты 18,60%. С учетом сопутствующей апластической анемии нетяжелого течения, отсутствия полностью HLA-совместимого родственного донора назначена иммуносупрессивная терапия в объеме циклоспорин 200 мг в сутки.

Клиническая манифестация ПНГ с июня 2021 года в виде тяжелой анемии (гемоглобин 78 г/л), повышения ЛДГ, эпизодов абдоминальных болей, желтушности кожных покровов. По данным сцинтиграфии детектирована тромбоземболия легочных артерий мелких ветвей слева. С учетом развития тромботического эпизода при ПНГ начата вторичная антикоагулянтная профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ). С ноября 2021 года отмечается прогрессирующее течение ПНГ, проявляющееся затяжными эпизодами гемолитических кризов с симптомами дистонии гладкой мускулатуры (абдоминальные боли, дисфагия), усугублением анемии (гемоглобин 54 г/л), нарастающей почечной дисфункцией (вираж креатинина до 122 мкмоль/л), а также появлением тромботических поражений кожных вен нижних конечностей в виде множественных полиморфных участков багрово-синюшного цвета с просветлениями в центре, возвышающихся над поверхностью кожи по периферии, подтвержденных гистологически (рис. 1).

Показаниями к антикомплементарной терапии стали наличие тромботических осложнений, хронический гемолиз, сопровождающийся нарушением функции органов, трансфузионная зависимость [5]. С декабря 2021 года начата терапия



Рис. 1. Тромбоз кожных вен нижних конечностей
Fig. 1. Thrombosis of the skin veins of the lower extremities



экулизумабом: начальный цикл в дозе 600 мг в неделю в течение первых 4 недель; поддерживающая терапия – 900 мг каждые 2 недели; иммуносупрессивная терапия циклоспорином, антикоагулянтная профилактика НМГ. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня ЛДГ менее 1,5 нормы, повышения уровня гемоглобина (78–90 г/л), купирования болевого синдрома, отсутствия тромботических эпизодов, нормализации почечной функции. Отмечался выраженный регресс кожных элементов (рис. 2). Вместе с тем у пациентки в среднем 4–6 раз в год случались эпизоды прорывного гемолиза, сопровождающиеся значимым повышением уровня билирубина и ЛДГ и требующие заместительной гемотранфузионной терапии. С 2023 года терапия осложнилась холелитиазом, абдоминальным болевым синдромом, в связи с чем проведена лапароскопическая холецистэктомия. В послеоперационном периоде на фоне эпизодов прорывного гемолиза развился холедохолитиаз с рецидивирующим цитолитическим (трансаминазы более 1000 Ед/л) и холестатическим (общий билирубин 174 мкмоль/л, непрямо́й билирубин 100 мкмоль/л) синдромами. С целью преодоления прорывного гемолиза доза экулизумаба была увеличена до 1200 мг 1 раз в 2 недели с сентября 2024 года. На фоне проводимой терапии у пациентки дважды за 3 месяца развился гемолитический криз. На основании сохраняющегося субоптимального ответа на терапию, признаков внесосудистого гемолиза в виде гипербилирубинемии и холестаза было принято решение о смене антикомплемментарной терапии на препарат иптакопан – пероральный низкомолекулярный проксимальный ингибитор комплемента, который специфически связывает фактор В и ингибирует альтернативный путь комплемента. С января 2025 года по настоящее время пациентка получает терапию иптакопаном 200 мг 2 раза в сутки, циклоспорином 100 мг 2 раза в сутки. За 6 месяцев терапии отмечается повышение уровня гемоглобина, нормализация ЛДГ, снижение уровня общего и непрямого билирубина (рис. 3), отсутствие эпизодов прорывного гемолиза, трансфузионной зависимости.



Рис. 2. Регресс тромботических поражений кожи на фоне терапии экулизумабом
Fig. 2. Regression of thrombotic skin lesions on eculizumab therapy

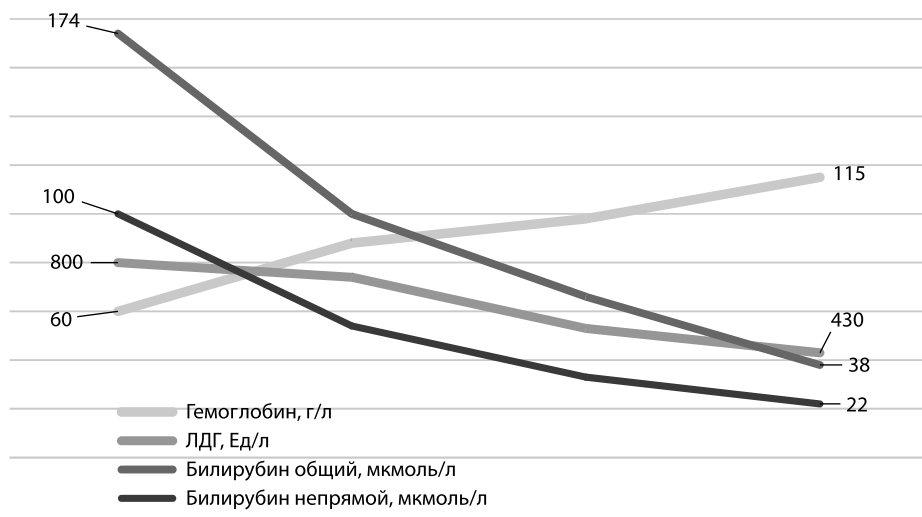


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии иптакопаном (5 мес.)

Fig. 3. Dynamics of laboratory parameters on iptacopan therapy

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Численность населения в Ставропольском крае составляет около 2 800 000 человек. По данным статистики, частота встречаемости ПНГ должна составлять около 30 человек, в то время как под наблюдением гематолога находятся всего 11. Этот факт, а также длительность периода постановки диагноза (в ряде случаев до 5 лет) свидетельствует о недостаточной информированности специалистов об этом заболевании. Так, исследование А.Д. Кулагина с соавт., посвященное сложностям диагностики и опубликованное в 2017 году, показало, что частота первичных ошибочных диагнозов у пациентов с классической ПНГ может достигать почти до 80% в связи с разнообразием клинических масок данной патологии [14].

Всем пациентам с диагностированной ПНГ была показана патогенетическая терапия экулизумабом ввиду наличия в анамнезе тромботических осложнений, трансфузионной зависимости, симптомов гладкомышечной дистонии, нарушения функциональной способности почек [5]. Лечение ингибитором C5-комплемента позволило значительно уменьшить проявления внутрисосудистого гемолиза в виде нормализации уровня ЛДГ у всех пациентов, значимого повышения уровня гемоглобина у подавляющего большинства пациентов без необходимости в трансфузионной терапии и практически полного купирования тромботических эпизодов. Патогенетическая терапия экулизумабом подтверждает ее эффективность у пациентов с ПНГ, позволяет контролировать течение заболевания, снижает риск жизнеугрожающих осложнений и улучшает качество жизни пациентов [5].

Вместе с тем на фоне проводимой терапии у 40% наших пациентов были зафиксированы эпизоды прорывного гемолиза, а у одной пациентки был зарегистрирован эпизод тромбоза. Прорывной гемолиз, представляющий собой вариант субоптимального ответа на терапию, – это утрата контроля внутрисосудистого гемолиза,



в том числе с развитием гемолитического криза, на фоне регулярной патогенетической терапии ПНГ. По данным отечественных исследований, общая частота прорывного гемолиза составляет около 20% [15]. Основной вклад в недостаточную эффективность экулизумаба при ПНГ вносят следующие механизмы: индивидуальный, более быстрый метаболизм экулизумаба за 1–4 дня до очередного введения препарата в поддерживающей фазе, а также персистирующий экстраваскулярный гемолиз, который связан с опсонизацией эритроцитов С3-компонентом комплемента и последующим разрушением эритроцитов в селезенке и печени [15, 16]. Ведущими экспертами по лечению ПНГ в РФ в настоящее время рассматриваются следующие варианты преодоления недостаточного ответа на стандартную патогенетическую терапию. С целью предупреждения прорывного гемолиза предлагается сокращение интервала между введениями стандартной дозы 900 мг экулизумаба до 10–12 дней или увеличение дозы до 1200 мг каждые 14 дней. Однако в реальной клинической практике это достаточно проблематично ввиду ограниченного доступа к экулизумабу без возможности увеличения дозы или сокращения интервала в ряде регионов РФ [15]. Поэтому в качестве альтернативной опции обсуждается использование пролонгированного ингибитора комплемента равулизумаба, который сохраняет эффективность, равную экулизумабу, при более редком режиме введения (1 раз в 2 месяца) [17]. С целью преодоления С3-опосредованного внесосудистого гемолиза рассматривается инновационный ингибитор компонента комплемента С3 пэгцетакоплан [12]. Пэгцетакоплан стал первым одобренным в 2021 году в США и Европе, а в 2023 году и в России, ингибитором С3-комплемента, предназначенным для лечения взрослых пациентов с ПНГ, у которых сохраняется анемия после 3 и более месяцев терапии ингибитором С5-комплемента.

В 2023 году в США и Европе и в 2024 году в России одобрен пероральный препарат иптакопан, который является обратимым селективным низкомолекулярным ингибитором фактора В, ключевой протеазы, запускающей альтернативный путь активации комплемента. Ингибирование фактора В блокирует активность С3-конвертазы альтернативного пути, что приводит к уменьшению расщепления С3 на фрагменты С3а и С3b и уменьшению образования С5-конвертазы и мембраноатакующего комплекса [13]. Два крупных исследования III фазы – APPLY-PNH и APPOINT-PNH – продемонстрировали эффективность препарата в виде повышения уровня гемоглобина и достижения трансфузионной независимости за счет эффективного контроля как внутрисосудистого, так и внесосудистого С3-опосредованного гемолиза [18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы регистрируется постоянный рост числа пациентов с орфанными болезнями, что связано, с одной стороны, с улучшением диагностики пациентов этой группы, с другой – с увеличением продолжительности жизни таких лиц благодаря внедрению в клиническую практику инновационных препаратов. Первый препарат, ингибитор С5-комплемента, в лечении пациентов с ПНГ показал себя исключительно эффективным в контроле внутрисосудистого гемолиза, профилактике тромбозов и прогрессии органных нарушений, что позволило улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Разработка и внедрение других проксимальных ингибиторов комплемента позволят сформировать терапевтическую стратегию при субоптимальном ответе на ингибиторы комплемента С5 у пациентов с ПНГ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sabari H.I. Orphan diseases – one of the problems of modern healthcare in Russia. *Scientific almanac*. 2016;5–3(19):347–351. doi: 10.17117/na.2016.05.03.347
2. Sabari H.I. Orphan diseases. Problems and prospects of providing medicines to patients with rare diseases in Russia (St. Petersburg). *East European scientific journal*. 2016;9:150–156.
3. Hill A., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17028.
4. Yu F., Du Y., Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol. Springer Japan*. 2016;103(6):649–654.
5. Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhailova E.A., et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology and Transfusiology*. 2022;67(3):426–439. doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
6. Shilova E.R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria yesterday and today – problems and solutions. *Herald of hematology*. 2021;XVII(1):73–77.
7. Lee J.W., Jang J.H., Kim J.S., et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749–57. doi: 10.1007/s12185-013-1346-4
8. Shilova E.R., Glazanova T.V., Chubukina Zh.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia: problems, features, analysis of clinical observation. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):319–328. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-319-328
9. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., et al. An inter laboratory comparison of PNH clone detection by highsensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31–8. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000162
10. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2018;17(3):11–21. doi: 10.24287/1726170820181731121
11. Brodsky R.A., Young N.S., Antoniolli E., et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840–7. doi: 10.1182/blood200706094136
12. Marchenko M.V., Klimova O.U., Anikina E.V., et al. Complement inhibitor C3 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Oncohematology*. 2024;19(3):68–78. doi: https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78
13. Klimova O.U., Golubovskaya I.K., Kuznetsov Yu.N., et al. Efficacy of iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to eculizumab. *Therapeutic archive*. 2025;97(1):46–53. doi: 10.26442/00403660.2025.01.203146
14. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/250021392017103333341
15. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T., et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2589. doi: 10.1182/blood-2018-99-120139
16. Notaro R., Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol*. 2018;55(3):130–5. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.014
17. Kulasekararaj A.G., Griffin M., Langemeijer S., et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022;109(3):205–14. doi: 10.1111/ejh.13783
18. Peffault de Latour R., Roeth A., Kulasekararaj A.G., et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994–1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695