

Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии

И.А. Лисуков, А.Д. Кулагин, Б.В. Афанасьев

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Контакты: Игорь Андреевич Лисуков igor_lisukov@mail.ru

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким жизнеугрожающим клональным заболеванием крови, в основе которого лежит приобретенная мутация гена, кодирующего якорный белок фосфатидилинозитол класса А (PIG-A). ПНГ характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, тромбофилией и другими тяжелыми клиническими синдромами. До настоящего времени лечение ПНГ оставалось симптоматическим: гемотрансфузии, антикоагулянтная терапия, препараты железа, фолиевая кислота. Единственным подходом, при котором возможно выздоровление при ПНГ, служит аллогенная трансплантация костного мозга, однако данная процедура сопряжена с тяжелыми осложнениями и высокой летальностью. Новой таргетной терапией ПНГ является подавление активации компонентов терминального комплекса системы комплемента с помощью моноклонального антитела против компонента комплемента C5 (экулизумаб). Экулизумаб показал высокую эффективность в контроле внутрисосудистого гемолиза, что приводит к улучшению качества жизни и выживаемости больных ПНГ.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, аллогенная трансплантация костного мозга, экулизумаб

Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

I.A. Lisukov, A.D. Kulagin, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, Pavlov State Medical University of St.-Petersburg, Ministry of Health of Russia

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, life-threatening clonal hematological disorder caused by an acquired mutation in the phosphatidylinositol glucan (PIG)-A gene. PNH is characterized by chronic intravascular hemolysis, marrow failure, thrombophilia and other severe clinical syndromes. Until recently, the treatment of PNH has been symptomatic with blood transfusions, anticoagulation and supplementation with folic acid or iron. The only potentially curative treatment is allogeneic stem cell transplantation, but this has severe complications with high mortality rates. A new targeted treatment strategy is the inhibition of the terminal complement cascade with anti-C5 monoclonal antibody (eculizumab). Eculizumab has shown significant efficacy in controlling of intravascular hemolysis resulting in improving quality of life and survival.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, allogeneic bone marrow transplantation, eculizumab

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким клональным заболеванием крови, развивающимся в результате экспансии одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых кроветворных клеток с соматической мутацией *PIG-A* гена, который локализуется на активной X-хромосоме [1]. Данный генетический дефект приводит к нарушению ранних этапов синтеза углеводной части гликозилфосфатидилинозитолового (GPI) якоря, осуществляющего фиксацию целого ряда молекул (GPI-связанных протеинов), защищающих мембраны клеток крови от комплемента. Клинические проявления ПНГ включают хронический внутрисосудистый гемолиз, рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, цитопении, развитие хронической болезни почек (ХБП), легочной гипертензии (ЛГ) и некоторых других более редких синдромов.

Основные клинические синдромы ПНГ являются следствием хронического внутрисосудистого гемолиза, который сопровождается высвобождением свободного гемоглобина из разрушенных эритроцитов, связывани-

ем и деплецией оксида азота NO, повышенным тромбообразованием, эндотелиальной дисфункцией [2].

Термин ПНГ не отражает суть заболевания, поскольку был предложен задолго до изучения не только этиологии и патогенеза, но даже полной клинической картины заболевания. Считавшиеся до недавнего времени классическими ночные пароксизмы внутрисосудистого гемолиза и гемоглобинурии на самом деле встречаются редко.

По разным предположениям, первое описание ПНГ принадлежит врачу из Нидерландов Johannes Schmidt, шотландскому хирургу Charles Stewart или англичанину Сэру William Gull [3–5]. В России первое сообщение о ПНГ сделал В.В. Стольников в 1880 г. [6]. Детальное клиническое описание ПНГ относится к 1882 г. и принадлежит Paul Strübing [7]. Во всех этих клинических наблюдениях присутствовало описание пароксизмов гематурии или темной мочи, в том числе в утренние часы. Более подробное описание ПНГ было дано в начале XX века van den Berghe, Marchiafava и Micheli [3].

ПНГ относится к редким заболеваниям, ее частота составляет от 1 до 2 случаев на миллион населения в год. Классическая гемолитическая форма ПНГ может проявляться в любом возрасте с пиком в 30–40 лет с одинаковой частотой у женщин и мужчин. Медиана возраста больных на момент установки диагноза составляет 42 года [4, 8, 9].

ПНГ является хроническим прогрессирующим заболеванием, снижающим продолжительность жизни больных. Медиана выживаемости, по данным двух наиболее крупных когортных исследований, составляет 10–12 лет [9, 10]. При этом только 28% больных переживают 25-летний рубеж [10]. В 58% случаев причина смерти была непосредственно связана с ПНГ (в основном, это тромбозы, ХБП, геморрагические осложнения на фоне тромбоцитопении).

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 [8].

Учитывая сложные взаимоотношения ПНГ и различных вариантов костномозговой недостаточности, экспертами международной группы по изучению ПНГ была предложена рабочая классификация, позволяющая интерпретировать и формально подразделять большинство клинических ситуаций с выявлением клона ПНГ на 3 подкатегории [11]:

1. Классическая ПНГ. Характеризуется клинически выраженным внутрисосудистым гемолизом (ретикулоцитоз, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и непрямого билирубина, низкая концентрация сывороточного гаптоглобина) при отсутствии дефинитивных признаков другой патологии костного мозга. В костном мозге выявляется эритроидная гиперплазия с нормальной или близкой к нормальной морфологией и отсутствуют аномалии кариотипа.

2. ПНГ на фоне другого нарушения костномозгового кроветворения (апластическая анемия (АА)/ПНГ, миелодиспластический синдром (МДС)/ПНГ). Характеризуется клинически и лабораторно выраженным гемолизом с одновременным выявлением или наличием в анамнезе другого заболевания крови (АА, МДС, миелофиброз и др.). Ключевое значение в определении данной подкатегории ПНГ имеют исследование костного мозга и цитогенетическое тестирование. Используются стандартные критерии диагностики АА, МДС или миелофиброза. Обнаружение аномалий кариотипа, ассоциированных с определенным заболеванием, может способствовать установлению первичного диагноза, в первую очередь, МДС.

3. Субклиническая ПНГ. Пациенты не имеют клинических и лабораторных признаков гемолиза. Выявляются небольшие популяции клеток крови (эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, обычно менее 1%) с дефицитом экспрессии GPI-связанных белков при использовании высокочувствительного цитометрического анализа.

Субклинический вариант ПНГ выявляется в ассоциации с АА и МДС (рефрактерной анемией).

Терапевтическая тактика при ПНГ должна быть максимально индивидуализирована и может варьировать от наблюдения и поддерживающего лечения до современной патогенетической терапии и аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ).

Среди средств контроля внутрисосудистого гемолиза традиционно рассматривались кортикостероидные гормоны и андрогены. Однако данная терапия патогенетически недостаточно обоснована [11]. Большинство экспертов не рекомендуют использование кортикостероидных гормонов при ПНГ. Тем не менее, у ряда больных назначение преднизолона даже в низких дозах (0,25–1,0 мг/кг/сут) может купировать гемолитический криз, что вероятно связано с подавлением активации комплемента. Среди андрогенов наиболее приемлемым препаратом на сегодняшний день является даназол, назначаемый в стартовой дозе 800 мг/сут, а при длительной терапии с целью контроля хронического гемолиза в дозе 200–400 мг/сут.

Современным патогенетическим методом лечения внутрисосудистого гемолиза при ПНГ является использование препарата экулизумаб, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело против C5 компонента комплемента. Высокая аффинность антител обеспечивает стабильное связывание с C5 до момента элиминации комплекса из циркуляции. Результаты первого пилотного исследования были опубликованы в 2004 г. [12]. Препарат назначался 11 больным ПНГ с трансфузионной зависимостью в дозе 600 мг/нед в течение первых 4 недель и 900 мг каждые 2 недели в последующем в виде 30-минутных инфузий. Переносимость препарата была хорошей во всех случаях. На лечении отмечалось быстрое снижение уровня ЛДГ, гемоглобинурии, трансфузионной зависимости (в среднем с 2,1 до 0,6 доз эритроцитов в месяц). После первых инъекций препарата больные отмечали купирование проявлений болевого синдрома, общей слабости. Удельный вес ПНГ+ эритроцитов III типа на фоне лечения повышался практически до уровня ПНГ+ гранулоцитов, что связано с эффективным прекращением их разрушения и снижением трансфузионной нагрузки. Эффект лечения был наиболее значимым у 7 больных с нормальным или близким к нормальному уровнем тромбоцитов, т. е. без признаков костномозговой недостаточности. Однако было отмечено, что не у всех ответивших больных уровень гемоглобина восстанавливался до нормального, уровень билирубина и ретикулоцитов мог также оставаться повышенным, что свидетельствовало о неполном контроле внутрисосудистого гемолиза. У 2 пациентов были документированы рецидивы гемолиза перед очередным введением препарата. Первые результаты использования экулизумаба были достаточно обнадеживающими и легли в основу целой серии контролируемых исследований.

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы подтвердили высокую эффективность экулизумаба при ПНГ [13]. При продолжительности терапии в течение 26 недель стабилизация уровня гемоглобина при отсутствии необходимости в трансфузиях была достигнута у 49 % (21 из 43) больных в опытной группе против 0 % (0 из 44) — в группе плацебо. Лечение препаратом сопровождалось достоверным снижением уровня ЛДГ и повышением качества жизни больных.

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования по длительному применению экулизумаба у больных с классической формой ПНГ. Оценивалась выживаемость и тяжесть симптоматики у 79 пациентов, получавших лечение в течение 8 лет. Группой контроля были 30 пациентов с ПНГ, наблюдавшиеся в клинике в течение 8 лет до начала использования экулизумаба. Показаниями для терапии экулизумабом были гемолиз с трансфузионной зависимостью (3 и более трансфузий в течение 12 месяцев) и тяжелые осложнения, включающие тромбозы, почечную недостаточность, ЛГ. Стартовая доза включала 5 введений препарата с интервалом в 1 неделю: 4 дозы по 600 мг и 1 введение 900 мг экулизумаба. Поддерживающая терапия проводилась в течение всего наблюдения за пациентами в дозе 900 мг препарата 1 раз в 2 недели. Появление таких симптомов, как потемнение мочи, боли в животе, а также повышение ЛДГ расценивалось как «прорывной» гемолиз, при этом доза экулизумаба повышалась до 1200 мг каждые 2 недели до купирования симптоматики.

Общая выживаемость в контрольной группе составила 66,8 % по сравнению с 95,5 % в группе пациентов, получавших экулизумаб. Необходимо отметить, что выживаемость в группе больных, получавших экулизумаб, не отличалась от сходной по возрасту и полу популяции здоровых людей.

У 21 (27 %) пациента из 79 до назначения экулизумаба был анамнез тромботических осложнений (5,6 эпизода тромбозов на 100 пациенто-лет). На фоне терапии экулизумабом были отмечены только 2 тромботических эпизода (0,8 на 100 пациенто-лет). Сорок (66 %) из 61 пациента через 12 мес терапии экулизумабом стали независимы от трансфузий. Средняя потребность в трансфузиях снизилась на 74 % (с 19,3 единиц до 5,0 единиц в год). Таким образом, данное исследование убедительно показало, что назначение экулизумаба кардинально меняет естественное течение ПНГ, снижает количество и тяжесть жизнеугрожаемых осложнений, увеличивает выживаемость пациентов до уровня общей популяции [14].

Основной причиной смерти больных ПНГ являются тромботические осложнения. В связи с этим особый интерес представляют клинические исследования, показавшие значительное снижение риска тромбозов у больных ПНГ, длительно получающих экулизумаб.

В 2007 г. в публикации P. Hillmen et al. приводятся данные о длительном наблюдении (2002–2005 гг.) 195 пациентов с ПНГ, получавших лечение экулизумабом в рамках 3 клинических исследований: пилотное исследование, TRIUMPH [13] и SHEPHERD [15]. Проведенный анализ показал уменьшение частоты эпизодов тромбозов на 85 % (с 7,37 до 1,07 тромботических эпизодов на 100 пациентов-лет) [16].

Необходимо особо отметить, что у пациентов, уже получавших анти тромботическую терапию, на фоне лечения экулизумабом было отмечено уменьшение количества тромботических эпизодов на 94 % (с 10,6 до 0,62 эпизодов на 100 пациенто-лет).

В ряде ретроспективных исследований было показано, что риск тромботических осложнений коррелирует с размером ПНГ клона (> 50 %) [17]. Однако анализ данных клинических исследований TRIUMPH и SHEPHERD показал, что тромботические эпизоды могут развиваться и при меньших размерах клона (20–50 %).

В 8–18 % случаев причиной смерти у больных ПНГ является почечная недостаточность, у 59 % пациентов диагностируется ХБП различной степени тяжести, при этом снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин является предиктором снижения продолжительности жизни пациентов [18].

В 2010 г. был проведен анализ влияния длительной терапии экулизумабом на функцию почек у 195 пациентов с ПНГ [19]. До лечения ХБП I–V стадии диагностировалась у 69 % пациентов, после 36 месяцев терапии процент больных с ХБП снизился до 31 %, при этом у пациентов, имевших диагноз ХБП, было выявлено улучшение на ≥ одну стадию. У всех остальных пациентов, получавших экулизумаб, отмечалась стабилизация функции почек.

Еще одним осложнением ПНГ является ЛГ. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается деплецией NO, дисрегуляцией и нарушением функции гладкой мускулатуры и эндотелиальных клеток, васкулопатией, что приводит к развитию ЛГ [20].

В статье A. Hill et al. приведены данные об эффективности экулизумаба в лечении легочных осложнений ПНГ [21]. У 73 пациентов с гемолитической формой ПНГ была установлена прямая корреляционная зависимость между развитием ЛГ и тяжестью гемолиза, степенью деплеции NO. Почти у 50 % больных было отмечено увеличение уровня (> 160 пг/мл) NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) — маркера резистентности легочных сосудов и дисфункции правого желудочка. Терапия экулизумабом в течение 2 недель приводила к прекращению гемолиза, нормализации уровня NO, снижению одышки и значительной редукции показателей NT-proBNP. Необходимо отметить, что уменьшение проявлений дыхательной недостаточности отмечалось без значительного увеличения уровня гемоглобина. Эти данные свидетельствуют о том,

что именно нарушение катаболизма NO, как следствие внутрисосудистого гемолиза, приводит к развитию клинико-лабораторных проявлений ЛГ (одышка, увеличение уровня NT-pro-BNP).

Таким образом, терапия экулизумабом у большинства пациентов приводит к купированию всех проявлений внутрисосудистого гемолиза, профилактирует развитие тяжелых осложнений, таких как тромбозы, ЛГ, почечная недостаточность и в итоге нормализует продолжительность жизни больных ПНГ.

Анализ английской группы изучения ПНГ данных 130 пациентов, постоянно получавших экулизумаб с 2002 по 2011 гг., показал, что лечение возможно организовать в домашних условиях, когда внутривенную инфузию препарата каждые 2 недели проводит специальная мобильная бригада медсестер. Данный подход является наиболее удобным для пациента и значительно улучшает качество жизни больных [22].

Кроме использования моноклональных антител определенные перспективы направленного контроля внутрисосудистого гемолиза связывают с разработкой искусственных альтернативных якорных структур (Prodartin) с целью восстановить экспрессию CD59 на клетках крови и таким образом защитить их от комплемента [23].

Проведение трансфузий эритроцитов при классической ПНГ позволяет компенсировать анемию и может несколько ослаблять гемолиз через супрессию эритропоэза. Следует подчеркнуть, что этот метод лечения остается основным для значительной части больных ПНГ. Традиционно проводят трансфузии отмытых эритроцитов, хотя риск усиления гемолиза за счет присутствия небольшого количества донорской плазмы при трансфузиях неотмытых эритроцитов вероятно преувеличен [24]. Весьма целесообразно проведение лейкодеплеции для предотвращения трансфузионных реакций, так как именно в этот период может активироваться комплемент. Вследствие хронической потери железа риск вторичной перегрузки железом при проведении трансфузий относительно низкий.

Более того, у больных с классической ПНГ вследствие гемоглобинурии и хронической гемосидеринурии, как правило, формируется дефицит железа. Важно отметить, что дефицит железа не только нарушает эритропоэз, но и может способствовать обострениям гемолиза. Поэтому риск активации гемолиза не должен служить противопоказанием для назначения препаратов железа. Предпочтительнее проводить терапию пероральными препаратами железа с постепенным повышением их дозы, однако, в случаях массивной потери железа с мочой она может оказаться неэффективной и потребуются парентеральная терапия. Также в связи с резко повышенным потреблением рекомендуется регулярная терапия фолиевой кислотой в дозе 5 мг/сут.

Как уже было отмечено, тромботические осложнения являются ведущей причиной летальности у больных

с классической формой ПНГ, поэтому вторичная профилактика варфарином и низкомолекулярными гепаринами показана всем больным, имевшим тромботические осложнения в анамнезе.

Первичная профилактика проводится больным высокого риска, к которой относятся больные с наличием более 50% ПНГ+ гранулоцитов, уровнем тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ и не имеющие других противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Острые тромботические осложнения требуют экстренной гепаринизации, а при развитии синдрома Бадд-Киари показано проведение тромболитической терапии и ангиохирургических вмешательств [11].

У больных с выраженной дисфагией, коликообразными абдоминальными болями, не связанными с мезентериальными тромбозами, а также при эректильной дисфункции рассматривается возможность использования силденафил цитрата или нитроглицерина [11], однако специальных исследований не проводилось. Необходимо подчеркнуть, что на фоне терапии экулизумабом достигается значительное уменьшение симптомов дистонии гладкой мускулатуры, что не требует назначения какой-либо дополнительной терапии [25].

Среди потенциальных опасностей терапии анти-C5 антителами рассматриваются инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, прежде всего *Neisseria meningitidis*. Кроме этого, учитывая повышение выживаемости ПНГ+ эритроцитов, должен приниматься во внимание риск рецидива гемолиза в случае отмены терапии.

Единственным методом радикального лечения ПНГ является аллогенная ТКМ. Однако определение показаний для проведения ТКМ при классической форме ПНГ остается весьма сложным вопросом [11]. Результаты ТКМ пока не столь оптимистичны, как при АА [26].

В первую очередь это связано с высокой частотой тяжелых осложнений и летальностью. До настоящего времени проведение аллогенной ТКМ от HLA-совместимого родственного донора при классической ПНГ рекомендовалось при тяжелых рецидивирующих тромбозах и рефрактерной анемии с трансфузионной зависимостью [11]. Данные показания в настоящее время пересмотрены в связи с появлением в терапевтическом арсенале новых способов контроля гемолиза (экулизумаб).

Недавно были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового анализа ТКМ у 211 пациентов, проведенного Европейской группой трансплантации костного мозга и Французским обществом гематологов [27]. Общая 5-летняя выживаемость трансплантированных пациентов с ПНГ составила $68 \pm 3\%$ ($54 \pm 7\%$ в группе больных с классической ПНГ, трансплантированных в связи с тромботическими осложнениями; $69 \pm 5\%$ в группе пациентов с АА/ПНГ без анамнеза тромботических событий и $86 \pm 6\%$ у больных с классической ПНГ, у которых

показанием для ТКМ был рецидивирующий гемолиз). Кроме того, в группе больных ПНГ с тромбозами в анамнезе был проведен сравнительный анализ общей выживаемости 24 пар пациентов, получивших и не получивших ТКМ. Выживаемость больных в группе ТКМ была достоверно ниже. Эти данные убедительно показывают, что тромботические осложнения не могут более быть показанием для ТКМ, более того, если пациент с классической ПНГ получает терапию экулизумабом, то рецидивирующий гемолиз также не является показанием к аллогенной ТКМ.

Таким образом, в настоящее время аллогенная ТКМ может быть рекомендована при ПНГ в сочетании с аплазией кроветворения или при клональных трансформациях. Имеются определенные перспективы в использовании аллогенной ТКМ с немиелоаблативным кондиционированием, которое снижает риск тяжелых осложнений. В литературе есть описание редких случаев успешной сингенной ТКМ при ПНГ [26]. Результаты ТКМ от неродственного донора, как и при АА, имеют тенденцию к улучшению, хотя этот подход при ПНГ остается во многом экспериментальным.

Вторым методом лечения, потенциально модифицирующим естественное течение заболевания, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ), направленная на восстановление нормального кроветворения. Однако, при классической ПНГ с выраженным гемолизом и отсутствием глубокой тромбоцитопении эффективность ИСТ с включением антитимоцитарного глобулина (АТГ) остается низкой [28]. Предикторами ответа на ИСТ при классической ПНГ являются тромбоцитопения и неадекватный ретикулоцитарный ответ на гемолиз. Однако эти лабораторные показатели могут отражать трансформацию ПНГ в АА.

С другой стороны, ИСТ является стандартным методом лечения при АА/ПНГ, рефрактерной анемии — МДС/ПНГ и, естественно, субклинической ПНГ на фоне АА и МДС. В данных клинических ситуациях ИСТ является стандартом лечения костномозговой недостаточности (АА или МДС), вне зависимости от выявления клона ПНГ. Более того, в ряде ретроспективных исследований группы S. Nakaо и проспективном исследовании нашей группы показано, что наличие минорного клона ПНГ на момент диагноза является предиктором хорошего ответа на комбинированную ИСТ при АА и МДС-рефрактерной анемии [29–31].

Необходимо отметить, что терапия АТГ может оказаться опасной у больных с выраженными лабораторными или клиническими признаками гемолиза в связи с риском тяжелого гемолитического криза в период сывороточной болезни [32]. Назначение циклоспорина А (ЦсА) больным с ПНГ, как правило, переносится удовлетворительно, однако при хроническом гемолизе риск почечной токсичности может оказаться достаточно высоким. Эффективность ЦсА в основном отмечена при АА/ПНГ, часто с зависимостью сохранения ремиссии от продолжения терапии данным препаратом [33].

Мы наблюдали транзиторный ответ, включая уменьшение проявлений гемолиза, повышение уровня нейтрофилов и тромбоцитов, на терапию ЦсА у больного с классической ПНГ [34]. Однако по другим сообщениям эффективность терапии ЦсА при АА/ПНГ оказалась низкой [35].

Таким образом, у больных с субклинической ПНГ на фоне АА показано проведение комбинированной ИСТ или аллогенной ТКМ по стандартам лечения АА. В случаях АА/ПНГ с клиническими и лабораторными признаками гемолиза решение об аллогенной ТКМ решается в индивидуальном порядке, а при проведении ИСТ на первом этапе целесообразна комбинация АТГ и ЦсА с тщательным мониторингом выраженности гемолиза в ранние сроки после проведения курса АТГ.

Таким образом, в связи с существенными различиями клинической картины, степени тяжести и исходов ПНГ терапевтическая тактика должна быть максимально индивидуализирована.

У больных с нетяжелым течением классической формы ПНГ с минимально выраженным гемолизом возможен период динамического наблюдения. Начинать лечение экулизумабом целесообразно по следующим показаниям: рецидивирующий гемолиз с трансфузионной зависимостью, тяжелые органические нарушения (ХБП, ЛГ и т. д.), эпизод тромботических осложнений в анамнезе.

Терапия экулизумабом позволяет не только контролировать развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений, но и практически нормализовать выживаемость и качество жизни пациентов.

При сочетании ПНГ с аплазией кроветворения и развитии клональной трансформации показано проведение аллогенной ТКМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosse W.F., Ware R.E. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86(9):3277–86.
2. Rother R., Bell L., Hillmen P. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA* 2005;293(13):1653–62.
3. Beutler E., Luzzatto L. Hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1999;36(suppl 7):38–47.
4. Johnson R., Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Nature's gene therapy? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002;55(3):145–52.
5. Young N., Maciejewski J. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little *PIG-A* goes "Why? Why? Why?" *J Clin Invest* 2000;106(5):637–41.
6. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессии кроветворения. М.: Медицина, 1987. 256 с.

7. Crosby W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a classic description by Paul Strübing in 1882, and a bibliography of the disease. *Blood* 1951;6:270–84.
8. Lewis S., Dacie J. The aplastic anemia: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 1967;13:236–51.
9. Socie G., Mary J., de Gramont A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 1996;348:573–7.
10. Hillmen P., Lewis S., Bessler M. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253–9.
11. Parker C., Omine M., Richards S. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699–709.
12. Hillmen P., Hall C., Marsh J. et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350(6):552–9.
13. Hillmen P., Young N., Schubert J. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355(12):1233–43.
14. Kelly R., Hill A., Arnold L. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786–92.
15. Young N., Antonioli E., Rotoli B. et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Interim Shepherd Phase III Clinical Study. *Blood* 2006;108:971.
16. Hillmen P., Muus P., Dührsen U. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thrombembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123–8.
17. Hill C., Richards S., Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:4587–91.
18. Hillmen P., Elebute M., Kelly R. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010;85(8):553–9.
19. Brodsky R., de Castro C., Schrezenmeier H. Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2010;116(21):abstr. 4237.
20. Gladwin M., Sachdev V., Jison M. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):886–95.
21. Hill A., Rother R., Wang X. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010;149(3):414–25.
22. Arnold L., Brooksbank G., Kelly R. et al. Continued benefit from prolonged treatment with eculizumab in 130 patients with PNH in the UK: home delivery of eculizumab is safe, convenient and associated with very high levels of patients satisfaction. *Blood* 2011;118(21):abstr. 4368.
23. Sah A., Ridley S., Richards S. et al. Prodraptin-CD59, a membrane-targeted recombinant CD59, coats PNH red cells *in vitro* and *in vivo* protecting both from human complement mediated lyses. *Hematology J* 2004;5(suppl. 2):207.
24. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells: a myth revised. *Transfusion* 1989;29:681–5.
25. Hill A., Rother R., Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2005;90(online):111–3.
26. Hegenbart U., Niederwieser D., Forman S. et al. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(11):689–97.
27. De Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a transplant versus no transplant matched comparison study in behalf of the severe aplastic anemia working party (SAAWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT) Group and the French Society of Hematology (SFH). *Blood* 2011;118(21):abstr. 2403.
28. Paquette R., Yoshimura R., Veiseh C. et al. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1997;96(1):92–7.
29. Sugimori C., Chuhjo T., Feng X. et al. Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006;107(4):1308–14.
30. Wang H., Chuhjo T., Yasue S., Omine M., Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002;100(12):3897–902.
31. Kulagin A, Golubovskaya I., Ganapiev B. et al. Prognostic value of minor PNH clones in aplastic anemia treated with ATG-based immunosuppression: Results of two-center prospective study. *Bone Marrow Transplantation* 2011;46(Suppl 1):83.
32. Tran M., Fadeyi E., Scheinberg P., Klein H. Apparent hemolysis following intravenous antithymocyte globulin treatment in a patient with marrow failure and a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone. *Transfusion* 2006;46(7):1244–7.
33. Van Kamp H., van Imhoff G., de Wolf J. et al. The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1995;89:79–82.
34. Лисуков И.А., Крючкова И.В., Кулагин А.Д., Гилевич А.В. Клинический случай пароксизмальной ночной гемоглобинурии с ответом на терапию циклоспоринем А. *Гематол и трансфузиол* 1998;43(5):46.
35. Масчан А.А., Богачева Н.Ю., Байдун Л.В. и др. Синдром пароксизмальной ночной гемоглобинурии у детей с приобретенной апластической анемией. *Гематол и трансфузиол* 1996;41(3):20–5.