

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>

# Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

В.Д. Латышев, З.Т. Фидарова, Р.В. Пономарев, Н.В. Цветаева, Е.А. Михайлова, Е.А. Лукина, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

**Контакты:** Виталий Дмитриевич Латышев [LatyshevVD@gmail.com](mailto:LatyshevVD@gmail.com)

**Введение.** Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – редкое клональное заболевание кроветворной системы, ключевыми признаками которого являются гемолитическая анемия, тромбозы и костномозговая недостаточность. Несмотря на высокую эффективность ингибиторов C5-компонента комплемента в подавлении внутрисосудистого гемолиза, значительная часть пациентов имеют субоптимальный ответ на патогенетическую терапию. В качестве причин субоптимального ответа могут выступать C3-опосредованный экстраваскулярный (внесосудистый; синоним – внутриклеточный) гемолиз, остаточный внутрисосудистый гемолиз или костномозговая недостаточность.

**Цель исследования** – анализ результатов патогенетической терапии у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 55 пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, получающих ингибиторы C5-компонента комплемента не менее 6 мес.

**Результаты.** Субоптимальный гематологический ответ отмечался у 31 (56 %) из 55 пациентов. Наиболее частой причиной анемии в группе частичного ответа являлся C3-опосредованный внесосудистый гемолиз (8/10 (80 %)), в то время как при малом ответе преобладала костномозговая недостаточность (12/21 (57 %)).

**Заключение.** Результаты показали высокую частоту субоптимального ответа на патогенетическую терапию и необходимость точного определения ведущей причины сохраняющейся анемии в целях разработки патогенетически обоснованных подходов к повышению эффективности терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

**Ключевые слова:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб, равулизумаб, пэгцетакоплан, C3-опосредованный гемолиз

**Для цитирования:** Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В. и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Онкогематология 2024;19(1):83–91. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>

## Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor

V.D. Latyshev, Z.T. Fidarova, R.V. Ponomarev, N.V. Tsvetaeva, E.A. Mikhaylova, E.A. Lukina, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiye Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Vitaliy Dmitrievich Latyshev [LatyshevVD@gmail.com](mailto:LatyshevVD@gmail.com)

**Background.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare clonal disease of the hematopoietic system, with the key manifestations of hemolytic anemia, a high thrombosis rate, and bone marrow failure. Despite the high efficacy of C5-inhibitors in intravascular hemolysis cessation, a significant proportion of patients remain anemic. Causes of a sub-optimal response may include C3-mediated extravascular (intracellular) hemolysis, residual intravascular hemolysis, or bone marrow failure.

**Aim.** To analyze the results of pathogenetic therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

**Materials and methods.** The study included 55 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving complement C5 inhibitors for at least 6 months.

**Results.** Suboptimal hematological response was observed in 31/55 (56 %) patients. The most common cause of anemia in the partial response group was C3-mediated extravascular hemolysis in 8/10 (80 %), while bone marrow failure predominated (57 %) in the minor response group.

**Conclusion.** The study showed a high frequency of suboptimal response to pathogenetic therapy and necessity of accurate determination of leading cause of persistent anemia in order to modify therapy or switch to other drugs.

**Keywords:** paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, ravulizumab, pegcetacoplan, C3-mediated hemolysis

**For citation:** Latyshev V.D., Fidarova Z.T., Ponomarev R.V. et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):83–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91>

## Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое клональное заболевание системы крови, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом (ВСГ), высоким риском тромботических осложнений и костномозговой недостаточностью [1]. В настоящее время единственным вариантом патогенетической терапии ПНГ остаются ингибиторы системы комплемента, первым представителем которых стал экулизумаб [2]. Блокируя C5-компонент системы комплемента, экулизумаб препятствует образованию мембраноатакующего комплекса, тем самым предотвращая внутрисосудистый лизис эритроцитов, лишенных защитных гликопротеинов. Показания к назначению патогенетической терапии представлены в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ [3]. Несмотря на высокую эффективность экулизумаба в подавлении ВСГ, полного гематологического ответа в виде нормализации уровня гемоглобина без гемотрансфузий достигают менее трети пациентов [4, 5]. В связи с этим предметом активного обсуждения становится как стратификация пациентов на группы в зависимости от гематологического ответа на терапию, так и изучение причин субоптимальной эффективности патогенетических препаратов. В 2021 г. была предложена классификация гематологического ответа [6], предполагающая разделение больных на 4 группы в зависимости от концентрации гемоглобина и потребности в гемотрансфузиях (табл. 1).

Важно подчеркнуть, что повышение концентрации гемоглобина и уменьшение потребности в гемотранс-

фузиях не являются единственными целями патогенетической терапии, позволяющими также существенно снизить риск тромботических событий и нефрологических осложнений [4]. В связи с этим даже субоптимальный гематологический ответ не может служить основанием для отмены патогенетической терапии.

Причины субоптимального гематологического ответа могут быть разделены на 3 категории в соответствии с ведущим патогенетическим механизмом: C3-опосредованный экстраваскулярный (внесосудистый; синоним – внутриклеточный) гемолиз (ЭВГ), остаточный ВСГ и нарушение продукции эритроцитов/костномозговая недостаточность [5].

## C3-опосредованный экстраваскулярный (внесосудистый) гемолиз

Феномен C3-опосредованного гемолиза впервые был описан в 2009 г. после внедрения в клиническую практику экулизумаба [7, 8]. В основе этого механизма лежит опсонизация CD55-дефицитных эритроцитов C3b-компонентами комплемента. В условиях подавления C5-ингибиторами терминального каскада системы комплемента активность проксимального каскада сохраняется, что оставляет возможность для формирования C3b-компонента комплемента, опсонизирующего эритроциты и запускающего ЭВГ. В дальнейшем опсонизированные клетки утилизируются системой макрофагов, преимущественно в селезенке и печени [8].

Внесосудистый гемолиз встречается у 25–50 % больных, получающих ингибиторы C5, и является наиболее

**Таблица 1.** Классификация гематологического ответа на патогенетическую терапию у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (адаптировано из [6])

**Table 1.** Classification of the hematological response to pathogenetic therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients (adapted from [6])

Гематологический ответ Hematological response	Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin, g/L	Частота трансфузий эритроцитов RBC transfusion frequency	Комментарий Comment
Оптимальный ответ: Optimal response: полный complete хороший good	>120  100–120	Трансфузии не проводятся Transfusion independence	—
Субоптимальный ответ: Suboptimal response: частичный partial малый (отсутствие ответа) minor (no response)	80–100  <80	≤2 доз за полгода ≤2 RBC in 6 months  >2 доз за полгода >2 RBC in 6 months	Необходимо исключить костномозговую недостаточность Rule out bone marrow failure

частой причиной субоптимального ответа на терапию экулизумабом [5, 7]. Ключевые лабораторные характеристики этого феномена — положительная прямая проба Кумбса (за счет реакции с C3d) и гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции).

Для контроля ВСГ предпринимались попытки применения глюкокортикостероидов или выполнения спленэктомии. Однако эффективность глюкокортикостероидов является противоречивой и оба метода сопряжены с риском тяжелых осложнений, в связи с чем описанные подходы не нашли применения в рутинной практике [9, 10]. В настоящее время разработаны ингибиторы проксимального каскада системы комплемента, блокирующие активацию комплемента на уровне C3, что предотвращает образование C3b и, как следствие, опсонизацию GPI-дефицитных эритроцитов [11]. В России зарегистрирован препарат пэгцетакoplan, представляющий собой пептид, специфически связывающийся с C3- и C3b-компонентами комплемента. Разработаны, однако пока не зарегистрированы пероральные ингибиторы дополнительных факторов комплемента (фактор D и фактор В), участвующих в поддержании активности амплификационной петли и тем самым в образовании C3b [12, 13].

### Остаточный внутрисосудистый гемолиз

Остаточный ВСГ встречается у 10–15 % больных ПНГ [5]. Остаточный ВСГ при ПНГ принято разделять на фармакокинетический (обусловленный индивидуальными особенностями метаболизма экулизумаба) и фармакодинамический (обусловленный гиперактивацией системы комплемента и, как следствие, неполной блокировкой экулизумабом в стандартной дозе терминального каскада).

Ключевой характеристикой фармакокинетического ВСГ при ПНГ являются стереотипные эпизоды прорывного гемолиза, как правило за несколько дней до очередного введения экулизумаба [5, 14]. Для подтверждения фармакокинетического характера гемолиза возможно проведение специальных исследований активности системы комплемента [14, 15], однако в связи с низкой доступностью последних в рутинной практике можно ограничиться мониторингом активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) за несколько дней до планового введения экулизумаба. Наличие пиков концентрации ЛДГ  $>1,5$  раза верхней границы нормы указывает на интенсивный ВСГ [5, 14]. Описан также полиморфизм гена, кодирующего C5-компонент комплемента, обуславливающий изменение конформации участка связывания экулизумаба, что делает терапию практически полностью неэффективной [16]. Однако такая особенность является крайне редкой и описана преимущественно у представителей азиатских регионов.

В качестве терапевтической опции в случае остаточного ВСГ (фармакокинетического характера) может рассматриваться как сокращение интервалов введения экулизумаба до 10–12 дней, так и увеличение разовой

дозы до 1200 мг [17]. Еще одним способом контроля остаточного ВСГ является применение препаратов пролонгированного действия, фармакодинамика которых характеризуется отсутствием пиковых концентраций C5 к окончанию интервала между введениями [18]. На данный момент в России зарегистрирован препарат равулизумаб — ингибитор C5 пролонгированного действия, что позволяет вводить препарат с интервалом  $56 \pm 7$  дней.

Фармакодинамический прорывной гемолиз требует в первую очередь устранения причины избыточной активации системы комплемента (инфекции, аутоиммунная патология, хронические заболевания, травмы).

### Костномозговая недостаточность

Костномозговая недостаточность — неотъемлемая составляющая патогенеза ПНГ, что косвенно подтверждается высокой частотой ( $>50$  %) выявления ПНГ-клона у больных апластической анемией [19]. Механизмы селекции и экспансии ПНГ-клона в ходе иммунной атаки на клетки костного мозга остаются недостаточно изученными, однако на данный момент наибольший интерес представляет концепция «иммунного ускользания» ПНГ-клона в связи с отсутствием GPI-заякоренных протеинов на поверхности клеток, против которых, предположительно, направлена аутоиммунная агрессия [20, 21]. Выраженность недостаточности костномозгового кроветворения при гемолитической ПНГ может варьировать от незначительной до соответствующей критериям апластической анемии и, следовательно, требующей назначения иммуносупрессивной терапии [22].

Лабораторными маркерами костномозговой недостаточности являются панцитопения и отсутствие адекватного ретикулоцитарного ответа на анемию. Однако необходимо исключить другие возможные причины цитопении, сопровождающиеся гипорегенераторным ответом (дефицит витаминов  $B_{12}$ ,  $B_9$ , железа). При исследованиях трепанобиоптатов костного мозга возможно обнаружение как гипер-, так и гипоклеточного костного мозга, при этом практически у всех больных отмечается сужение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков даже при отсутствии клинически значимой цитопении [23]. Необходимо также помнить о вероятности клональной эволюции заболевания с трансформацией в миелодиспластический синдром или другое клональное заболевание системы крови [24].

Костномозговая недостаточность при ПНГ — наименее изученная причина субоптимального гематологического ответа, что обуславливает ограниченные терапевтические возможности. Одним из методов контроля костномозговой недостаточности является назначение иммуносупрессивной терапии (циклоспорина А, антилимфоцитарного глобулина), однако единые подходы к иммуносупрессивной терапии пациентов с апластической анемией в сочетании с ПНГ-синдромом

отсутствуют, а опубликованные данные ограничены небольшими сериями случаев [25–27]. В ряде случаев у пациентов с выраженной костномозговой недостаточностью может рассматриваться проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которая является на сегодняшний день единственным способом радикального излечения ПНГ, однако сопряжена с высокими трансплантационными рисками [3, 28, 29].

**Цель исследования** — оценить эффективность лечения ингибиторами комплемента пациентов с ПНГ.

### Материалы и методы

В исследование по мониторингу и оценке эффективности лечения ингибиторами комплемента с 2017 по 2023 г. включены 84 пациента с ПНГ. Критериями включения являлись установленный диагноз «классической» ПНГ, апластической анемии с ПНГ-синдромом или ПНГ с предшествующей аплазией костного мозга. Диагноз устанавливали с использованием критериев, ранее описанных в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ и апластической анемии [3].

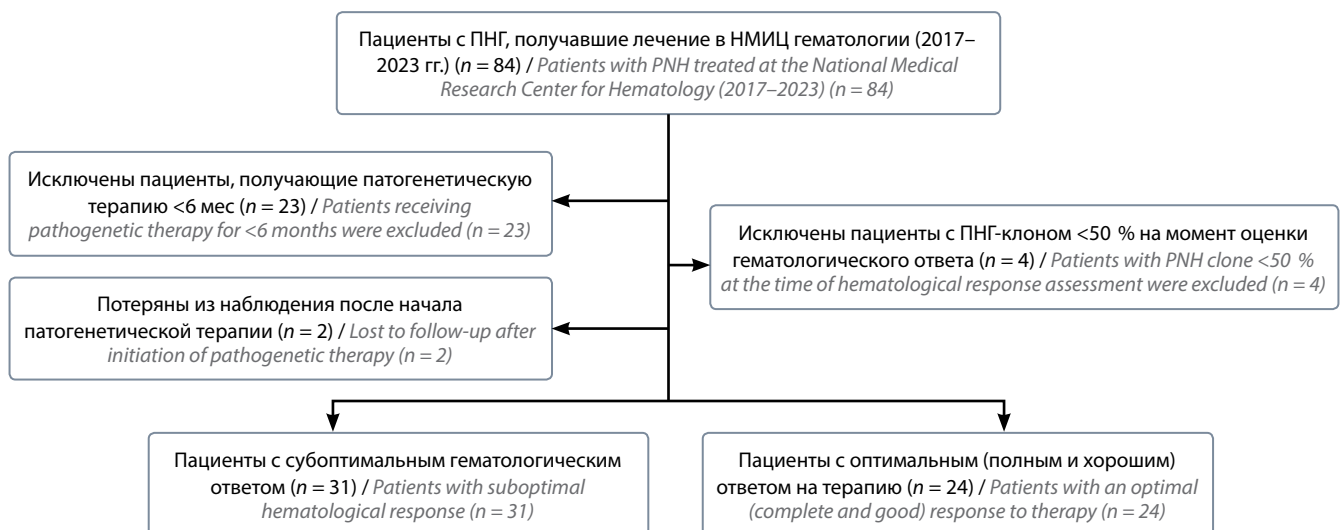
Этапы селекции пациентов для финального анализа представлены на рис. 1. Из анализа были исключены пациенты, не получающие патогенетическую терапию или получающие ее менее 6 мес ( $n = 23$ ). Далее были исключены пациенты, у которых на момент оценки гематологического ответа ПНГ-клон составлял менее 50 % ( $n = 4$ ), так как при малых значениях ПНГ-клона вероятность клинически значимого гемолиза существенно ниже, что не позволяет дифференцировать оптимальный эффект патогенетической терапии и исходно низкую гемолитическую активность у данных пациентов. Двое пациентов были потеряны из наблюдения и также исключены из анализа. В финаль-

ный анализ включены 55 пациентов. Полная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Медиана возраста пациентов составила 42 (21–68) года. Соотношение мужчин и женщин — 1,1:1 (29 против 26). Среди 55 больных экулизумаб получали 48 (87 %), равулизумаб — 7 (13 %) пациентов. Медиана длительности патогенетической терапии на момент анализа данных составила 26 (6–112) мес. На момент оценки гематологического ответа 5 пациентов получали экулизумаб в увеличенной дозе (1200 мг на введение) или с сокращенным интервалом введения.

Для определения ведущей причины субоптимального ответа использовали критерии, представленные в табл. 3. Так, в группу ВСГ были отнесены пациенты, у которых на фоне регулярной патогенетической терапии как минимум двукратно было зарегистрировано увеличение концентрации ЛДГ в 1,5 раза выше верхней границы нормы при отсутствии факторов, провоцирующих избыточную активацию комплемента. ЭВГ регистрировали у пациентов, имеющих положительную прямую пробу Кумбса в сочетании с гипербилирубинемией за счет непрямой фракции. В группу костномозговой недостаточности были отнесены пациенты с отсутствием ретикулоцитоза (абсолютное число ретикулоцитов  $<120 \times 10^9/\text{л}$ ) на фоне сохраняющейся анемии (при условии исключения дефицита железа, витаминов  $B_{12}$  и  $B_9$ ), в сочетании с нейтропенией  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитопенией  $<100 \times 10^9/\text{л}$ .

Оценку гематологического ответа проводили в точке, соответствующей последним доступным лабораторным данным для каждого пациента. Для классификации гематологического ответа использовали международные критерии, представленные в табл. 1. Полный и хороший гематологические ответы были отнесены к оптимальным, а частичный и малый — к субоптимальным.



**Рис. 1.** Схема отбора больных для окончательного анализа. ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
**Fig. 1.** Scheme of patient selection for final analysis. PNH — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Таблица 2. Характеристика больных

Table 2. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	Всего Total	Гематологический ответ Hematological response			
		оптимальный optimal		субоптимальный suboptimal	
		полный complete	хороший good	частичный partial	малый minor
Число больных, <i>n</i> (%) Patient number, <i>n</i> (%)	55	9 (16,3)	15 (27,3)	10 (18,2)	21 (38,2)
Пол, <i>n/N</i> (%): Gender, <i>n/N</i> (%):					
мужской male	29 (53)	8/9 (89)	7/15 (47)	4/10 (40)	10/21 (48)
женский female	26 (47)	1/9 (11)	8/15 (53)	6/10 (60)	11/21 (52)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	42 (21–68)	40 (25–62)	43 (26–68)	42 (34–60)	42 (21–66)
Медиана длительности пароксизмальной ночной гемоглобинурии (диапазон), мес Median duration of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (range), months	55,5 (17–295)	45 (24–151)	67 (20–248)	73 (20–295)	62 (17–259)
Медиана длительности терапии (диапазон), мес Median therapy duration (range), months	26 (6–112)	23 (12–67)	26 (6–89)	27,5 (8–112)	28 (12–111)
Апластическая анемия в анамнезе, <i>n/N</i> (%) Previous aplastic anemia, <i>n/N</i> (%)	30/55 (54,5)	3/9 (33,3)	8/15 (53,3)	3/10 (30,0)	16/21 (76,0)
Гипоплазия костного мозга по данным трепанобиопсии, <i>n/N</i> (%) Bone marrow hypoplasia, <i>n/N</i> (%)	29/55 (53,0)	2/9 (22,2)	6/15 (40,0)	3/10 (30,0)	18/21 (86,0)
Абсолютное количество ретикулоцитов (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Absolute reticulocyte count (range), $\times 10^9/\text{L}$	175 (8–477)	164 (75–300)	188 (117–477)	222 (97–343)	124 (8–391)
Непрямой билирубин (диапазон), мкмоль/л Indirect bilirubin (range), $\mu\text{mol/L}$	27,2 (9,5–114)	30,45 (11,6–61,7)	33,1 (16,7–114)	23,7 (12,3–98,6)	27,45 (9,5–87,8)
Лактатдегидрогеназа (диапазон), Ед/л Lactate dehydrogenase (range), U/L	329,9 (161–3333)	292 (226–963)	372 (245–728)	305 (161–450)	343 (208–3333)
Положительная прямая проба Кумбса, <i>n/N</i> (%) Positive direct antiglobulin test, <i>n/N</i> (%)	27/55 (49,0)	4/9 (44,0)	7/15 (47,0)	9/10 (90,0)	7/21 (33,3)

Для статистической обработки и построения графиков использовали методы описательной статистики, критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, а также программное обеспечение GraphPad Prism v.10.

### Результаты

Из 55 включенных в анализ пациентов у 24 (44 %) отмечен оптимальный ответ на терапию, у оставшихся 31 (56 %) – субоптимальный (рис. 2). Структура причин субоптимального ответа представлена на рис. 3.

За время наблюдения умерли 3 (5,5 %) больных: 2 – в результате тяжелых инфекционных осложнений на фоне прогрессирующей костномозговой недоста-

точности (длительность терапии экулизумабом составила 9 и 24 мес); 1 – в результате тяжелой хронической сердечной и почечной недостаточности. Все 3 умерших на момент последней оценки имели малый гематологический ответ.

Малый ответ на терапию зарегистрирован у 21 (38 %) из 55 пациентов. Более чем в половине случаев (у 12 (57 %) из 21 пациента) причиной недостаточной эффективности терапии в этой группе являлась костномозговая недостаточность (рис. 4). Частота встречаемости гипоплазии костного мозга в группе с малым ответом была достоверно выше, чем в других группах ( $p < 0,05$ ). Медиана абсолютного количества ретикулоцитов



Таблица 3. Дифференциальная диагностика причин субоптимального ответа на терапию  
Table 3. Differential diagnosis for suboptimal response reasons

Причина субоптимального ответа Reason for suboptimal response	Результат прямой пробы Кумбса Direct Coombs test	Уровень непрямого билирубина Indirect bilirubin level	Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase level	Абсолютное число ретикулоцитов Absolute reticulocyte count	Гемосидерин мочи Urine hemosiderin
Внутрисосудистый гемолиз Intravascular hemolysis	Отрицательный Negative	Норма или повышен Normal or increased	Двукратно зарегистрированное повышение <b><math>&gt;1,5 \times \text{ВГН}</math></b> Double recorded increase <b><math>&gt;1.5 \times \text{ULN}</math></b>	<b><math>&gt;120 \times 10^9/\text{л}</math></b> <b><math>&gt;120 \times 10^9/\text{L}</math></b>	Положительный Positive
Экстраваскулярный (внесосудистый) гемолиз Extravascular hemolysis	Положительный за счет C3d Positive with C3d	<b><math>&gt;1,5 \times \text{ВГН}</math></b> <b><math>&gt;1.5 \times \text{ULN}</math></b>	$<1,5 \times \text{ВГН}$ $<1.5 \times \text{ULN}$	$>120 \times 10^9/\text{л}$ $>120 \times 10^9/\text{L}$	Отрицательный Negative
Костномозговая недостаточность Bone marrow failure	Отрицательный Negative	$<1,5 \times \text{ВГН}$ $<1.5 \times \text{ULN}$	$<1,5 \times \text{ВГН}$ $<1.5 \times \text{ULN}$	<b><math>&lt;120 \times 10^9/\text{л}</math> и клинически значимая цитопения в других клеточных линиях</b> <b><math>&lt;120 \times 10^9/\text{L}</math> and clinically significant cytopenia in other cell lines</b>	Отрицательный Negative

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены ключевые лабораторные параметры для каждого механизма. ВГН — верхняя граница нормы.  
**Note.** Key laboratory findings for each mechanism are highlighted. ULN — upper limit of normal value.



Рис. 2. Структура гематологического ответа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, получающих ингибиторы C5-компонента комплемента  
Fig. 2. Structure of hematological response in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated with C5-inhibitors

у пациентов с малым ответом оказалась ниже, чем у пациентов с частичным ответом, —  $124 \times 10^9/\text{л}$  против  $222 \times 10^9/\text{л}$ , однако без статистической значимости различий (рис. 5). При этом диагноз апластической анемии был ранее установлен лишь у половины (6/12) больных, отнесенных в группу костномозговой недостаточности. В связи с выраженной костномозговой недостаточностью 4 больным была впервые назначена терапия циклоспорином А в дополнение к патогенетической терапии, еще 2 больным проведен курс терапии антиtimoцитарным глобулином.

Экстраваскулярный (внесосудистый) гемолиз являлся 2-й по частоте встречаемости причиной малого ответа и наблюдался у 5 (24 %) из 21 пациента. У 2 пациентов сохранялся остаточный ВСГ с частыми эпи-

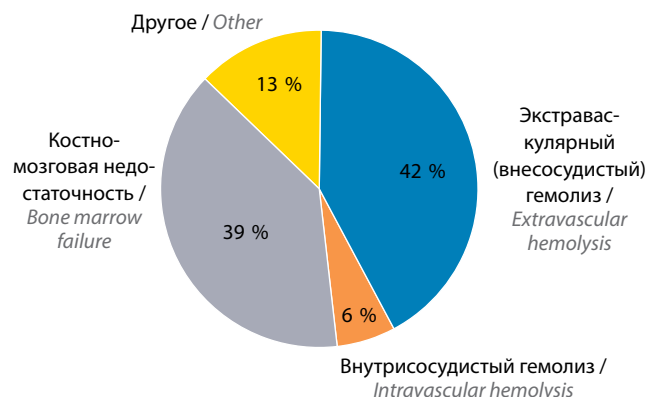


Рис. 3. Причины субоптимального гематологического ответа  
Fig. 3. Causes of suboptimal response

зодами прорывного гемолиза фармакокинетического характера. Еще у 2 пациентов механизм неэффективности имел смешанный генез (ЭВГ + ВСГ) — они были отнесены в отдельную категорию. В группе малого ответа 2 пациентов (1 с ЭВГ и 1 с костномозговой недостаточностью) получали экулизумаб в увеличенной дозе. В обоих случаях улучшения гематологического ответа после увеличения дозы не достигнуто.

В группе частичного ответа у 8/10 (80 %) пациентов в качестве ведущей причины сохраняющейся анемии выступал ЭВГ. Еще 2 больных были отнесены в группу «другое» — 1 пациент с абсолютным дефицитом железа и 1 пациент с комбинированным механизмом субоптимального ответа (ВСГ + ЭВГ). Частота выявления положительной прямой пробы Кумбса была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) в группе

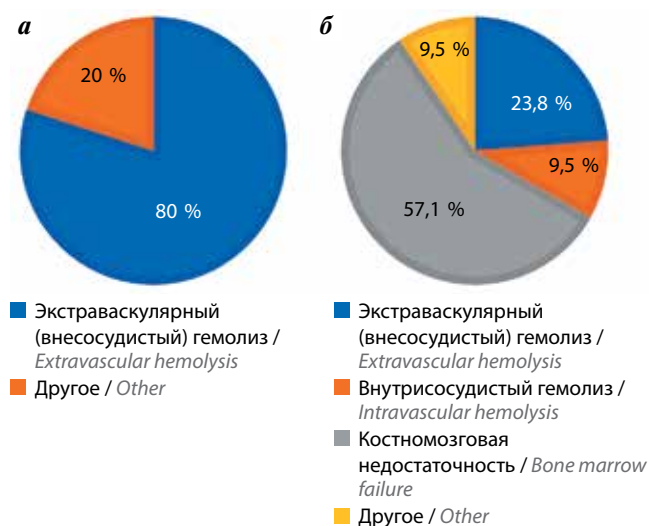


Рис. 4. Причины частичного (а) и малого (б) гематологического ответа  
Fig. 4. Causes of partial (a) and minor (b) response

частичного ответа. Ни у кого из пациентов с частичным ответом не зарегистрировано клинически значимой костномозговой недостаточности.

### Обсуждение

Первые попытки классификации гематологического ответа при ПНГ были предприняты еще в 2009 г. А.М. Risitano и соавт. [8]. Так, в зависимости от показателя гемоглобина и потребности в гемотрансфузиях были выделены 4 категории ответа. В дальнейшем по мере накопления данных классификация претерпела значительные изменения и в 2019 г. включала уже 6 категорий ответа, определяемых на основании показателей гемоглобина, лабораторных маркеров гемолиза и количества гемотрансфузий [5]. В 2021 г. P.E. Debueaux и соавт. предложена упрощенная классификация, включающая 4 категории ответа (см. табл. 1), которая легла в основу и нашего исследования [6].

Следует подчеркнуть, что в ранее опубликованных зарубежных работах по классификации ответа при ПНГ отсутствует детализация причин субоптимальной эффективности патогенетической терапии [5, 6, 8, 30]. Нами впервые предпринята попытка охарактеризовать не только частоту того или иного гематологического ответа, но и структуру причин субоптимальной эффективности патогенетической терапии.

Согласно данным зарубежных авторов, в большинстве случаев у пациентов наблюдается оптимальный гематологический ответ (от 55,3 до 61,5 %), что существенно выше, чем в нашем исследовании (44 %) [5, 6, 30]. Большая доля субоптимальных ответов на терапию (56 %), зарегистрированных в нашем центре, объясняется прежде всего отрицательной селекцией, что обусловлено преимущественной маршрутизацией в федеральный центр пациентов, остающихся зависимыми от гемотрансфузий, в целях коррекции терапии.

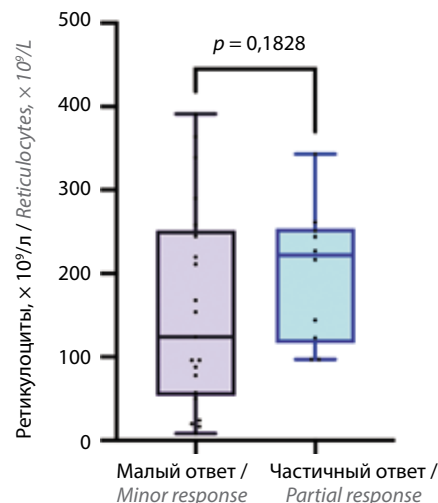


Рис. 5. Ретикулоциты в группах малого и частичного ответа  
Fig. 5. Reticulocytes in patients with minor and partial response

Ведущей причиной малого (или отсутствующего) гематологического ответа более чем в половине случаев (57 %) явилась костномозговая недостаточность. При этом у всех больных с подтвержденной клинически значимой костномозговой недостаточностью наблюдался именно малый ответ на терапию. Примечательно, что анамнестические указания на ранее установленный диагноз апластической анемии имелись лишь у половины больных с костномозговой недостаточностью, что указывает на возможность прогрессирования недостаточности костного мозга у больных с исходно гемолитической ПНГ [31]. Несмотря на отсутствие статистических различий количества ретикулоцитов в группе малого и частичного ответа (вероятно, в связи с малым размером выборки), медиана количества ретикулоцитов в группе малого ответа оказалась почти в 2 раза ниже, чем в группе частичного ответа, что косвенно свидетельствует в пользу определяющей роли костномозговой недостаточности как причины малого ответа.

В то же время у большинства больных с частичным ответом (80 %) ведущую роль играл ЭВГ, что соотносится с ранее опубликованными данными о наиболее высокой степени С3d-опсонизации эритроцитов именно в группе частичного ответа [30]. При отсутствии костномозговой недостаточности достаточный пролиферативный потенциал эритроидного ростка, по-видимому, способен обеспечивать частичную компенсацию ЭВГ, что и обуславливает отсутствие выраженной трансфузионной зависимости у пациентов этой когорты, несмотря на сохраняющуюся анемию.

Обращал на себя внимание факт необоснованного увеличения дозы экулизумаба или сокращения интервалов у 4/5 (80 %) пациентов, что ожидаемо не привело к улучшению гематологического ответа в связи с исходно неверно определенным патогенетическим механизмом анемии (у 3 наблюдался ЭВГ, еще у 3 — костномозговая недостаточность).

## Заключение

Патогенетическая терапия позволила существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с ПНГ. Несмотря на это, значительная часть пациентов не достигают оптимального гематологического ответа и остаются зависимы от регулярных трансфузий донорских эритроцитов. Согласно данным нашего исследования, наиболее частой причиной малого (или отсутствующего) гематологического ответа является костномозговая недостаточность. При частичном гематологическом ответе в первую

очередь целесообразно рассматривать ЭВГ как основную причину сохраняющейся анемии.

У пациентов с субоптимальным гематологическим ответом требуется комплексное обследование в целях точного определения генеза анемии, что позволит избежать ошибочных трактовок причин недостаточной эффективности текущего лечения и патогенетически необоснованных модификаций режима терапии. Ожидается, что появление новых ингибиторов компонентов системы комплемента позволит увеличить частоту достижения оптимального гематологического ответа у пациентов с ПНГ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brodsky R.A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2021;137(10):1304–9. DOI: 10.1182/blood.2019003812
2. Rother R.P., Rollins S.A., Mojcik C.F. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007;25(11):1256–64. DOI: 10.1038/nbt1344
3. Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(3):426–39. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
4. Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A. et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(3):426–39. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
4. Hillmen P., Muus P., Röth A. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162:62–73. DOI: 10.1111/bjh.12347
5. Risitano A.M., Marotta S., Ricci P. et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01157
6. Debureaux P.E., Kulasekararaj A.G., Cacace F. et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2600–2. DOI: 10.1038/s41409-021-01372-0
7. Hill A., Rother R.P., Arnold L. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010;95(4):567–73. DOI: 10.3324/haematol.2009.007229
8. Risitano A.M., Notaro R., Marando L. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113:4094–100. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189944
9. Risitano A.M., Notaro R., Luzzatto L. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – hemolysis before and after eculizumab. *N Engl J Med* 2010;363(23):2270–2. DOI: 10.1056/NEJMc1010351
10. Risitano A.M., Marando L., Seneca E., Rotoli B. Hemoglobin normalization after splenectomy in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient treated by eculizumab. *Blood* 2008;112:449–51. DOI: 10.1182/blood-2008-04-151613
11. Hillmen P., Szer J., Weitz I. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073
12. Kulasekararaj A.G., Risitano A.M., Maciejewski J.P. et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 2021;138:1928–38. DOI: 10.1182/blood.2021011388
13. Risitano A.M., Röth A., Soret J. et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e344–54. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00028-4
14. Peffault de Latour R., Fremeaux-Bacchi V., Porcher R. et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125:775–83. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560540
15. Тарасова Ю.В., Климова О.У., Андреева Л.А. и др. Кинетические параметры активации комплемента у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(2):126–37. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137
15. Tarasova Yu.V., Klimova O.U., Andreeva L.A. et al. Kinetic parameters of complement activation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(2):126–37. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137
16. Nishimura J., Yamamoto M., Hayashi S. et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014;370:632–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1311084
17. Kelly R., Arnold L., Richards S. et al. Modification of the eculizumab dose to successfully manage intravascular breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;112:3441. DOI: 10.1182/blood.V112.11.3441.3441
18. Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T. et al. Ravulizumab (ALXN1210) *vs* eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019;133:540–9. DOI: 10.1182/blood-2018-09-876805
19. Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016;(8):490–4. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-490-494
19. Fidarova Z.T., Mikhaylova E.A., Galtseva I.V. et al. The dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in patients with aplastic anemia in process of immune suppressive therapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2016;(8):490–4. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-490-494
20. Colden M.A., Kumar S., Munkhbilig B., Babushok D.V. Insights into the emergence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Front Immunol* 2022;12:830172. DOI: 10.3389/fimmu.2021.830172
21. Luzzatto L., Notaro R. The “escape” model: a versatile mechanism for clonal expansion. *Br J Haematol* 2019;184:465–6. DOI: 10.1111/bjh.15111



22. Griffin M., Kulasekararaj A., Gandhi S. et al. Concurrent treatment of aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome with immunosuppressive therapy and eculizumab: a UK experience. *Haematologica* 2018;103:e345–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.183046
23. Van Bijnen S.T.A., Ffrench M., Kruijt N. et al. Bone marrow histology in patients with a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone correlated with clinical parameters. *J Hematol* 2013;6:71–82. DOI: 10.1007/s12308-013-0179-7
24. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020;136:36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940
25. Pagliuca S., Risitano A.M., De Fontbrune F.S. et al. Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:105–7. DOI: 10.1038/bmt.2017.220
26. Alashkar F., Dührsen U., Röth A. Horse anti-thymocyte globulin and eculizumab as concomitant therapeutic approach in an aplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient: go or no-go? *Eur J Haematol* 2016;97:403–5. DOI: 10.1111/ejh.12754
27. Hill A., de Latour R.P., Kulasekararaj A.G. et al. Concomitant immunosuppressive therapy and eculizumab use in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an international PNH registry analysis. *Acta Haematol* 2023;146(1):1–13. DOI: 10.1159/000526979
28. Markiewicz M., Drozd-Sokolowska J., Biecek P. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: multicenter analysis by the Polish Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(10):1833–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.024
29. Liu L., Wang S., Jiang E. et al. Haploidentical vs matched sibling donor transplant for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a multicenter study. *Blood Cancer J* 2022;12:92. DOI: 10.1038/s41408-022-00682-w
30. Schaap C.C.M., Heubel-Moenen F.C.J.I., Nur E. et al. Nationwide study of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evaluation of treatment indications and outcomes. *Eur J Haematol* 2023;110:648–58. DOI: 10.1111/ejh.13946
31. De Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112:3099–106. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133918

#### Вклад авторов

В.Д. Латышев, Е.А. Лукина: разработка дизайна и концепции исследования, написание статьи;

З.Т. Фидарова, Р.В. Пономарев, Н.В. Цветаева, Е.А. Михайлова, Е.Н. Паровичникова: сбор данных и окончательное одобрение рукописи.

#### Authors' contributions

V.D. Latyshev, E.A. Lukina: concept and design development, article writing;

Z.T. Fidarova, R.V. Ponomarev, N.V. Tsvetaeva, E.A. Mikhaylova, E.N. Parovichnikova: data collection and final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.Д. Латышев / V.D. Latyshev: <https://orcid.org/0000-0003-0643-8807>

З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Р.В. Пономарев / R.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Н.В. Цветаева / N.V. Tsvetaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>

Е.А. Михайлова / E.A. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Е.А. Лукина / E.A. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

#### 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.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 174 от 28.09.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 174 dated 28.09.2023.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.11.2023. Принята к публикации: 02.01.2024.

Article submitted: 09.11.2023. Accepted for publication: 02.01.2024.