

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78>



Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5

М.В. Марченко¹, О.У. Климова¹, Е.В. Аникина², А.В. Лапина¹, Т.А. Рудакова¹, Т.И. Ксензова², А.Д. Кулагин¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; Россия, 625023 Тюмень, ул. Котовского, 55

Контакты: Мария Викторовна Марченко mv_bogomolova@mail.ru

Внедрение в практику ингибитора компонента C5 комплемента экулизумаба радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. У 30 % больных отмечается лишь субоптимальный ответ на ингибицию C5. Одной из причин этого является активация внесосудистого гемолиза за счет опсонизации эритроцитов фрагментами компонента C3. Пэгцетакоплан – первый зарегистрированный в мире ингибитор C3, направленный на решение данной проблемы.

В России 2 пациента получили терапию пэгцетакопланом в рамках рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы PEGASUS. В анализ включены данные первого года лечения: вводный период (пэгцетакоплан 1080 мг 2 раза в неделю подкожно в дополнение к текущей дозе экулизумаба, 4 нед), рандомизированный контролируемый период (оба пациента рандомизированы на монотерапию экулизумабом, 16 нед) и открытый период терапии пэгцетакопланом (32 нед). Представлены результаты расширенного исследования для оценки долгосрочной безопасности и эффективности пэгцетакоплана. Продолжительность наблюдения за обоими пациентами на фоне терапии пэгцетакопланом превысила 4 года.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ингибитор комплемента C5, субоптимальный ответ, ингибитор комплемента C3, пэгцетакоплан

Для цитирования: Марченко М.В., Климова О.У., Аникина Е.В. и др. Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5. Онкогематология 2024;19(3):68–78.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78>

Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy

M. V. Marchenko¹, O. U. Klimova¹, E. V. Anikina², A. V. Lapina¹, T. A. Rudakova¹, T. I. Ksenzova², A. D. Kulagin¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Regional Clinical Hospital No. 1; 55 Kotovskogo St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Maria Viktorovna Marchenko mv_bogomolova@mail.ru

The introduction of the complement component C5 inhibitor eculizumab has radically changed the prognosis and quality of life of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Up to 30 % of patients develop only a suboptimal response to C5 inhibition. One reason for this is activation of extravascular hemolysis, due to opsonization of erythrocytes with fragments of the C3 component. Pegcetacoplan, the first ever registered C3 inhibitor, is aimed at solving this problem.

In Russia, 2 patients received pegcetacoplan as part of a phase 3, randomized, open-label, active-comparator controlled trial PEGASUS. The analysis includes data from the first year of therapy: the run-in period (pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly in addition to the current dose of eculizumab, 4 weeks), the randomized controlled period (both patients were randomized to eculizumab monotherapy, 16 weeks), and the open-label period of pegcetacoplan therapy (32 weeks). Data from the extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan are also presented. The duration of follow-up on pegcetacoplan therapy in both patients exceeded 4 years.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement C5 inhibitor, suboptimal response, complement C3 inhibitor, pegcetacoplan

For citation: Marchenko M.V., Klimova O.U., Anikina E.V. et al. Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(3):68–78. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78>

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое клональное заболевание крови, характеризующееся комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, тромбозами, костномозговой недостаточностью. В основе патогенеза ПНГ лежит приобретенная соматическая мутация в гене *PIG-A*, локализованном на X-хромосоме [1, 2]. Данный ген участвует в биосинтезе гликозилфосфатидилинозитоловой (GPI) якорной структуры, фиксирующей на поверхности мембраны кровяных клеток множество белков-регуляторов [3]. Гемопоэтические стволовые клетки и их потомки, несущие данную мутацию, формируют клон ПНГ, который полностью или частично утрачивает GPI-связанные мембранные ингибиторы комплемента CD55 и CD59 [4]. CD55 в норме способствует распаду конвертаз компонента C3, ингибируя проксимальный каскад комплемента и предотвращая C3-опосредованный внесосудистый гемолиз. CD59 блокирует агрегацию C9 с другими компонентами, такими как C5b, C6, C7 и C8, с образованием мембраноатакующего комплекса (МАК), тем самым ингибируя активацию терминального каскада комплемента и предотвращая внутрисосудистый гемолиз.

При ПНГ эритроциты с дефицитом CD55 и CD59 становятся чувствительны к комплемент-опосредованному лизису вследствие активации МАК [5]. Хронический внутрисосудистый гемолиз обуславливает клиническую картину ПНГ с развитием слабости, утомляемости, одышки, болевых ощущений, гемоглобинурии, формированием нефропатии, легочной гипертензии и тромботических осложнений. Благодаря внедрению стандартной диагностики на основе валидизированного протокола проточной цитометрии в России существенно улучшилась диагностика ПНГ, что позволило детально охарактеризовать клиническую манифестацию и течение заболевания в крупных когортных исследованиях [6–8].

Внедрение в клиническую практику ингибитора C5 комплемента экулизумаба в 2007 г. радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с ПНГ [9]. Экулизумаб эффективно блокирует внутрисосудистый гемолиз, снижает потребность в гемотрансфузиях, риск тромбообразования, прогрессии нефропатии и повышает выживаемость пациентов с ПНГ [10]. В России широко используется биоаналог экулизумаба, а также входит в практику инновационный ингибитор компонента C5 равулизумаб, подтвердивший свою эффек-

тивность и безопасность при длительном использовании [11–13].

Однако постепенное накопление опыта применения ингибиторов компонента C5 выявило группу пациентов, у которых, несмотря на достижение контроля над внутрисосудистым гемолизом, сохраняются анемия, слабость, утомляемость, трансфузионная зависимость. По нашим данным, около 30 % пациентов имеют потребность в трансфузиях эритроцитарной взвеси спустя 2 года терапии экулизумабом [14].

Одной из причин недостаточного эритроидного ответа на фоне блокады терминальных этапов активации комплемента является формирование *de novo* внесосудистого (синонимы: экстраваскулярного, внутриклеточного) гемолиза [15]. В его основе лежит опсонизация дефектных эритроцитов фрагментами C3 комплемента с последующим их разрушением в печени и селезенке [16]. Типичными клиническими паттернами выраженного внесосудистого гемолиза на фоне ингибиции C5 при ПНГ являются персистенция анемии, непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз и нередко положительная полиспецифическая и анти-C3d моноспецифическая прямая антиглобулиновая проба. Таким образом, возникла потребность в развитии новой стратегии блокады системы комплемента.

Пэгцетакоплан стал первым одобренным в 2021 г. в США и Европе, а в 2023 г. в России ингибитором C3 комплемента, предназначенным для лечения взрослых пациентов с ПНГ, у которых сохраняется анемия после 3 мес и более терапии ингибитором C5 комплемента. Пэгцетакоплан представляет собой аналог компстатина, циклического пептида, специфически связывающегося и блокирующего компонент C3 [17]. В результате конъюгации компстатина с молекулой полиэтиленгликоля получен пролонгированный препарат, который можно вводить подкожно дважды в неделю. Механизм действия пэгцетакоплана заключается в связывании с C3 и его фрагментом C3b, что препятствует его расщеплению на C3a и C3b (участвуют в процессах воспаления и опсонизации), и ингибировании каскада эффекторов активации комплемента, регулирующих образование МАК. Таким образом, при ПНГ блокируются процессы, приводящие как к МАК-опосредованному внутрисосудистому, так и к C3-опосредованному внесосудистому гемолизу [18].

Эффективность и безопасность пэгцетакоплана при ПНГ были продемонстрированы в рандомизированном многоцентровом открытом контролируемом исследовании III фазы PEGASUS. В исследование включались

взрослые пациенты с сохранением анемии (уровень гемоглобина <105 г/л) и ретикулоцитоза на фоне стабильной терапии экулизумабом при отсутствии признаков значимой недостаточности костного мозга.

После 4-недельного вводного периода комбинированного лечения (экулизумаб + пэгцетакоплан) пациенты были рандомизированы на монотерапию пэгцетакопланом подкожно ($n = 41$) или экулизумабом ($n = 39$). Пэгцетакоплан показал превосходство над экулизумабом в отношении первичной конечной точки — изменения уровня гемоглобина от исходного значения до 16-й недели со скорректированной (по методу наименьших квадратов) средней разницей 38,4 г/л ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших независимости от трансфузий эритроцитарной взвеси, была также выше в группе пэгцетакоплана (85 % против 15 % пациентов). Статистически значимое преимущество пэгцетакоплана было показано в отношении изменения абсолютного числа ретикулоцитов, но не в отношении динамики уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Пэгцетакоплан продемонстрировал приемлемый профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции (37 % против 3 % в группах пэгцетакоплана и экулизумаба соответственно), диарея (22 % против 3 %), прорывной гемолиз (10 % против 23 %), головная боль (7 % против 23 %) и утомляемость (5 % против 15 %). Большинство нежелательных явлений имели легкую степень тяжести и регистрировались в начале исследования. Не выявлено различий и в частоте инфекционных осложнений, за 16 нед наблюдения не зафиксировано случаев менингококковой инфекции, тромбоэмболических событий.

Через 16 нед прорывной гемолиз развился у 4 (10 %) пациентов группы пэгцетакоплана. В результате 3 из 41 пациента группы пэгцетакоплана досрочно прекратили участие в исследовании из-за прорывного гемолиза [19].

Полученные данные в дальнейшем были подтверждены в анализе долгосрочных (48 нед) результатов, выполненном в открытом периоде лечения пэгцетакопланом [20]. Пэгцетакоплан сохранил свое преимущество перед экулизумабом в отношении прироста уровня гемоглобина (29 г/л), достижения гемотрансфузионной независимости как в группе пациентов, изначально рандомизированных на терапию пэгцетакопланом (73 %), так и в группе изменивших терапию экулизумабом на пэгцетакоплан (72 %). Профиль безопасности оставался благоприятным, случаев менингококковой инфекции не зарегистрировано. Во время открытого периода в группе пэгцетакоплан—пэгцетакоплан прекратили исследование 3 из 38 пациентов в результате развития тяжелых нежелательных явлений, при этом 2 случая не были связаны с терапией пэгцетакопланом (лимфома, летальный исход на фоне COVID-19) и 1 пациент выбыл из исследования по решению врача в результате развития панцитопении.

В группе экулизумаб—пэгцетакоплан прекратили лечение 6 из 39 пациентов: 3 — вследствие нежелательных явлений, возможно связанных с терапией пэгцетакопланом (гемолиз, гемолитическая анемия, гиперчувствительный пневмонит), и 3 — из-за нежелательных явлений, не связанных с пэгцетакопланом (лейкоз, костномозговая недостаточность, прорывной гемолиз).

Таким образом, монотерапия пэгцетакопланом продемонстрировала значимое улучшение гематологического статуса у пациентов с субоптимальным ответом на фоне терапии экулизумабом за счет купирования проявлений как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза.

Опыт использования пэгцетакоплана в России

В России 2 пациента получили терапию пэгцетакопланом в рамках рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы PEGASUS. В анализ включены результаты первого года лечения: вводный период (пэгцетакоплан 1080 мг 2 раза в неделю подкожно в дополнение к текущей дозе экулизумаба, 4 нед), рандомизированный контролируемый период (оба пациента были рандомизированы на монотерапию экулизумабом, 16 нед), открытый период терапии пэгцетакопланом (32 нед). Также были проанализированы результаты продолжения исследования в рамках оценки безопасности и эффективности пэгцетакоплана при долгосрочном применении. Общая продолжительность наблюдения за пациентами превысила 4 года в обоих случаях.

До начала терапии пэгцетакопланом выполнялась вакцинация против *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y135 и B, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа B.

Клиническое наблюдение 1

Женщина, 24 года. Дебют заболевания в марте 2003 г. в возрасте 8 лет с проявлений анемического и геморрагического синдромов. На основании трехростковой цитопении в гемограмме, аплазии костного мозга в трепанобиоптате, отсутствия морфологических критериев миелодиспластического синдрома, нормального женского кариотипа в клетках костного мозга верифицирован диагноз приобретенной тяжелой апластической анемии. Клон ПНГ в дебюте заболевания не исследовался.

С учетом отсутствия родственного HLA-совместимого донора пациентке проведен курс комбинированной иммуносупрессивной терапии с включением лошадиного анти timoцитарного глобулина и циклоспорина А. Достигнут нестойкий частичный гематологический ответ, который был утрачен через 6 мес, в связи с чем проведен 2-й курс терапии лошадиным анти timoцитарным глобулином с достижением полного ответа в 2007 г., в сентябре 2008 г. полностью отменен циклоспорин А. В марте 2009 г. развился рецидив апластической анемии, в связи с отсутствием потенциальных HLA-совместимых неродственных доноров по данным регистров проведен

3-й курс комбинированной иммуносупрессивной терапии с достижением хорошего частичного ответа.

Одновременно в 2009 г. у пациентки появились жалобы на дисфагию и эпизоды выделения темной мочи. В анализах крови стали детектироваться признаки гемолиза: гипербилирубинемия (уровень общего билирубина 25–46 мкмоль/л), повышение уровня ЛДГ (1900–2050 Ед/л), ретикулоцитоз до 25 %. Несмотря на клинические подозрения, диагноз ПНГ был подтвержден методом высокочувствительной проточной цитометрии лишь в июле 2012 г. Размер клона ПНГ составил 32 % среди эритроцитов и 80,5 % среди гранулоцитов.

После предварительной вакцинации против менингококковой инфекции с 21.12.2012 начата терапия экулизумабом в стандартном дозовом режиме — 900 мг каждые 14 дней. На этом фоне достигнут хороший контроль над внутрисосудистым гемолизом (купированы симптомы органной дисфункции, стабилизировался уровень гемоглобина, уровень ЛДГ стойко составлял <1,5 норм). Показатели гемограммы соответствовали хорошему частичному ответу (уровень гемоглобина 99 г/л, тромбоцитов 141×10^9 /л, абсолютное число нейтрофилов $2,9 \times 10^9$ /л), отсутствовала трансфузионная зависимость. В январе 2014 г. полностью отменен циклоспорин А.

С июля–августа 2014 г. отмечено углубление анемии (уровень гемоглобина 72 г/л) с потребностью в редких трансфузиях эритроцитов (1–2 дозы с интервалом 3–4 мес) при отсутствии значимого снижения уровня тромбоцитов (стабильно выше 100×10^9 /л) и абсолютного числа нейтрофилов (стабильно выше $1,5 \times 10^9$ /л). Цитологическое, гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга исключили рецидив апластической анемии, трансформацию в миелодиспластический синдром. Сохранялся большой клон ПНГ среди эритроцитов (тип II — 5,48 %, тип III — 55,51 %, суммарная величина эритроцитарного клона ПНГ — 60,99 %), гранулоцитов (FLAER-/CD24 — 99,23 %) и моноцитов (FLAER-/CD14 — 98,77 %). Клинически и по данным серийных тестирований уровня ЛДГ типичных признаков прорывного внутрисосудистого гемолиза не обнаруживалось (активность ЛДГ <1,5 верхней границы нормы (ВГН), отмечались редкие эпизоды повышения >2,0 ВГН). Эмпирическое повышение дозы экулизумаба до 1200 мг каждые 14 дней в мае–августе 2016 г. не дало клинического и лабораторного эффекта.

Субоптимальный ответ на экулизумаб с сохранением глубокой анемии и нарастающей потребностью в трансфузиях эритроцитов (2–12 доз в год в 2014–2019 гг.) объяснялся выраженным С3-опосредованным внесосудистым гемолизом (непрямая гипербилирубинемия 41,9 мкмоль/л, абсолютный ретикулоцитоз $189\text{--}250 \times 10^9$ /л, положительная С3d моноспецифическая прямая реакция Кумбса, минимальное увеличение селезенки).

С мая 2019 г. пациентка включена в протокол клинического исследования PEGASUS. На момент скрининга уровень гемоглобина составлял 74 г/л (после трансфузий 2 доз эритроцитарной взвеси), ЛДГ — 491 Ед/л (ВГН 247),

абсолютного числа ретикулоцитов — 250×10^9 /л, общего билирубина — 22 мкмоль/л, положительная С3d моноспецифическая реакция Кумбса. По шкале FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue, функциональная оценка терапии хронического заболевания — шкала утомляемости), версия 4, пациентка набрала 33 балла. За время вводного периода (терапия пэгцетакопланом 1080 мг 2 раза в неделю подкожно в комбинации с экулизумабом 900 мг каждые 2 нед) быстро достигнут контроль как над внутрисосудистым, так и над внесосудистым гемолизом с повышением уровня гемоглобина с 74 до 116 г/л, снижением уровней ретикулоцитов с 250 до 30×10^9 /л, общего билирубина с 41 до 7 мкмоль/л, ЛДГ с 491 до 122 Ед/л (рис. 1).

Примечательно быстрое достижение отрицательной моноспецифической прямой реакции Кумбса. Пациентка стала отмечать уменьшение утомляемости, по шкале FACIT-F зарегистрирован рост оценки на 7 баллов ко 2-й неделе исследования.

С 4-й недели клинического исследования пациентка была рандомизирована в группу монотерапии экулизумабом (продолжительность 16 нед). После отмены пэгцетакоплана отмечались драматическое нарастание активности гемолиза с углублением анемии (уровень гемоглобина 51 г/л) и потребностью в трансфузиях эритроцитарной взвеси, повышение активности ЛДГ максимально до 749 Ед/л, уровня общего билирубина до 45 мкмоль/л, абсолютного числа ретикулоцитов до 280×10^9 /л. За весь период рандомизации пациентка испытывала выраженную слабость, 21–24 балла по шкале FACIT-F.

В открытом периоде (32 нед) на фоне возврата к терапии пэгцетакопланом вновь быстро был достигнут контроль над гемолизом: уровень гемоглобина выше 110 г/л, ЛДГ и общего билирубина в пределах референсного интервала, абсолютное число ретикулоцитов (АЧР) $30\text{--}90 \times 10^9$ /л (см. рис. 1). Число баллов по шкале FACIT-F было близко к общепопуляционному (35–42).

За период участия пациентки в исследовании не зафиксировано серьезных нежелательных явлений, случаев менингококковой инфекции. На фоне монотерапии экулизумабом зарегистрировано 2 эпизода прорывного гемолиза. Во время терапии пэгцетакопланом отмечались короткие периоды нейтропении I степени, лимфопении I степени, которые разрешились самостоятельно в течение 1 мес, не потребовали изменения дозы препарата, вероятно, связаны с течением апластической анемии. Пациентка перенесла несколько эпизодов нетяжелой инфекции, не связанной с препаратом: обострения хронического гайморита в августе 2019 г. и августе 2020 г. Прорывного гемолиза на фоне инфекций не наблюдалось, коррекции дозы пэгцетакоплана не требовалось, за весь период исследования сохранялся стандартный дозовый режим — 1080 мг 2 раза в неделю подкожно.

В период с июня 2020 г. по настоящее время пациентка получает терапию в рамках многоцентрового открытого нерандомизированного исследования продолжения в целях оценки безопасности и эффективности пэгцетакоплана

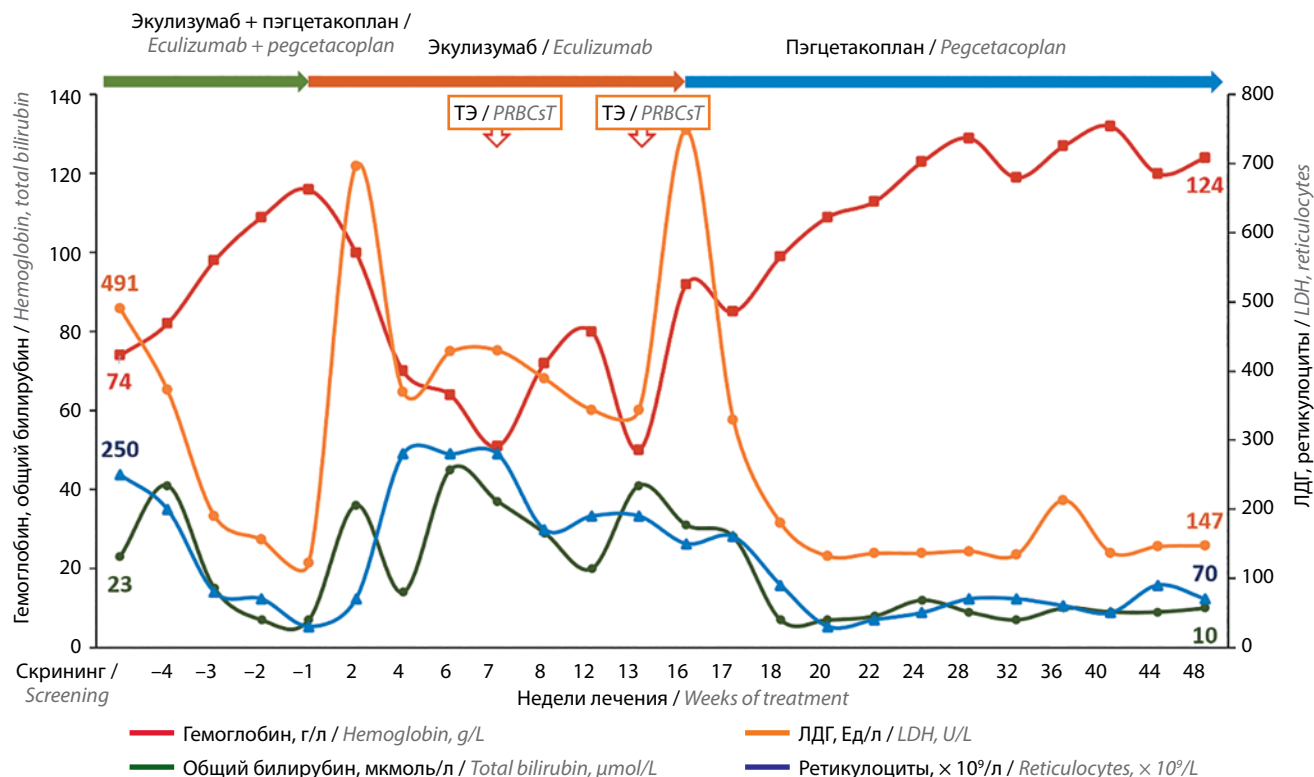


Рис. 1. Наблюдение 1. Лабораторная динамика в период клинического исследования PEGASUS. ТЭ – трансфузия эритроцитарной взвеси; ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Fig. 1. Case 1. Laboratory dynamics during the PEGASUS trial. PRBCsT – packed red blood cells transfusion; LDH – lactate dehydrogenase

при долгосрочном применении для лечения пациентов с ПНГ (APL2-307). На момент анализа проведено 18 визитов с интервалом 12 нед $\pm$ 7 дней. За данный 3-летний период не наблюдалось случаев прорывного внутрисосудистого гемолиза, в том числе на фоне перенесенных инфекций (обострение хронического гайморита, новая коронавирусная инфекция, легкое течение) и выполнения двухкомпонентной вакцинации «Спутник V», ревакцинации против пневмококковой, менингококковой инфекций. Уровень гемоглобина оставался стабильно выше 100–110 г/л, АЧР – в диапазоне 50–90 $\times 10^9$ /л, отсутствовало повышение уровней билирубина и ЛДГ (рис. 2). Число баллов по шкале FACIT-F составляет 28–41.

Клиническое наблюдение 2

Мужчина, 28 лет. Анамнез заболевания с июля 2016 г. с глубокой анемии и эпизодов гемоглобинурии и появления рецидивирующих тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, головных, абдоминальных болей, анемического синдрома. В сентябре 2016 г. развился тромбоз поперечного, сигмовидного синусов слева с формированием ишемии в кортикальных отделах левой височной доли. По данным проточной цитометрии верифицирован диагноз ПНГ (ПНГ-клон среди эритроцитов (тип II – 5,78 %, тип III – 11,67 %, суммарная величина эритроцитарного ПНГ-клона – 17,45 %), лейкоцитов (гранулоцитов (FLAER-/CD24 – 97,91 %) и моноцитов

(FLAER-/CD14 – 96,8 %)). Более подробное описание крайне тяжелого дебюта классической ПНГ у данного больного было представлено нами ранее [21].

С октября 2016 г. пациенту проводилась антикомплемментарная терапия экулизумабом в стандартном дозовом режиме. После начального драматического клинического улучшения с января 2017 г. отмечались неоднократные эпизоды фармакодинамического (на фоне инфекционных эпизодов) и фармакокинетического (за 1–2 дня до очередной инфузии экулизумаба) прорывного внутрисосудистого гемолиза. В декабре 2017 г. диагностирован калькулезный холецистит, с июня 2018 г. имелось углубление анемии до III степени с формированием трансфузионной зависимости.

На основании этих данных зафиксирован субоптимальный ответ на терапию ингибитором C5, обусловленный как прорывным внутрисосудистым гемолизом (эпизоды повышения уровня ЛДГ до 6 ВГН), так и выраженным C3-зависимым внесосудистым гемолизом (анемия II–III степени, непрямая гипербилирубинемия, высокий ретикулоцитоз, положительная моноспецифическая прямая реакция Кумбса).

В мае 2019 г. пациент включен в протокол клинического исследования PEGASUS. На момент скрининга уровень гемоглобина составлял 85 г/л, ЛДГ – 1409 Ед/л, ретикулоцитов – 390 $\times 10^9$ /л, общего билирубина – 125 мкмоль/л, имелась положительная моноспецифическая реакция Кумбса. Сумма баллов по шкале FACIT-F – 41.

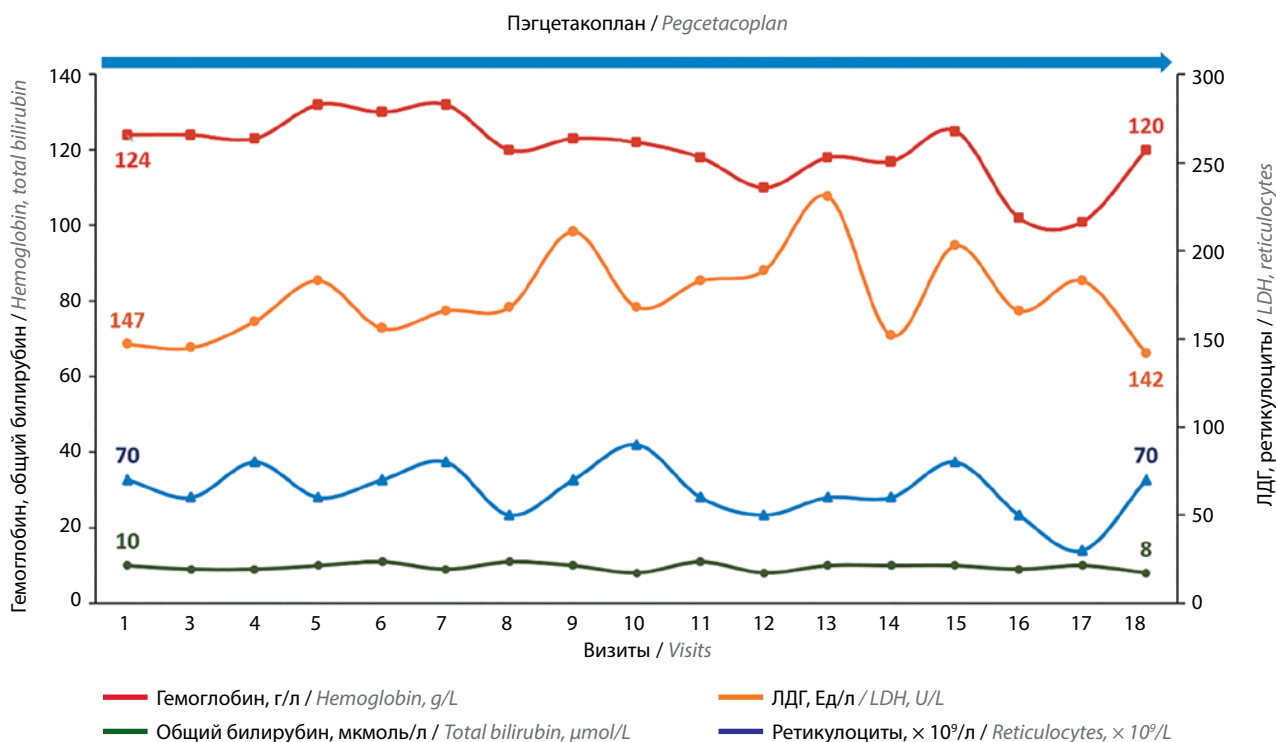


Рис. 2. Наблюдение 1. Лабораторная динамика в период клинического исследования APL2-307. ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Fig. 2. Case 1. Laboratory dynamics during the APL2-307 trial. LDH – lactate dehydrogenase

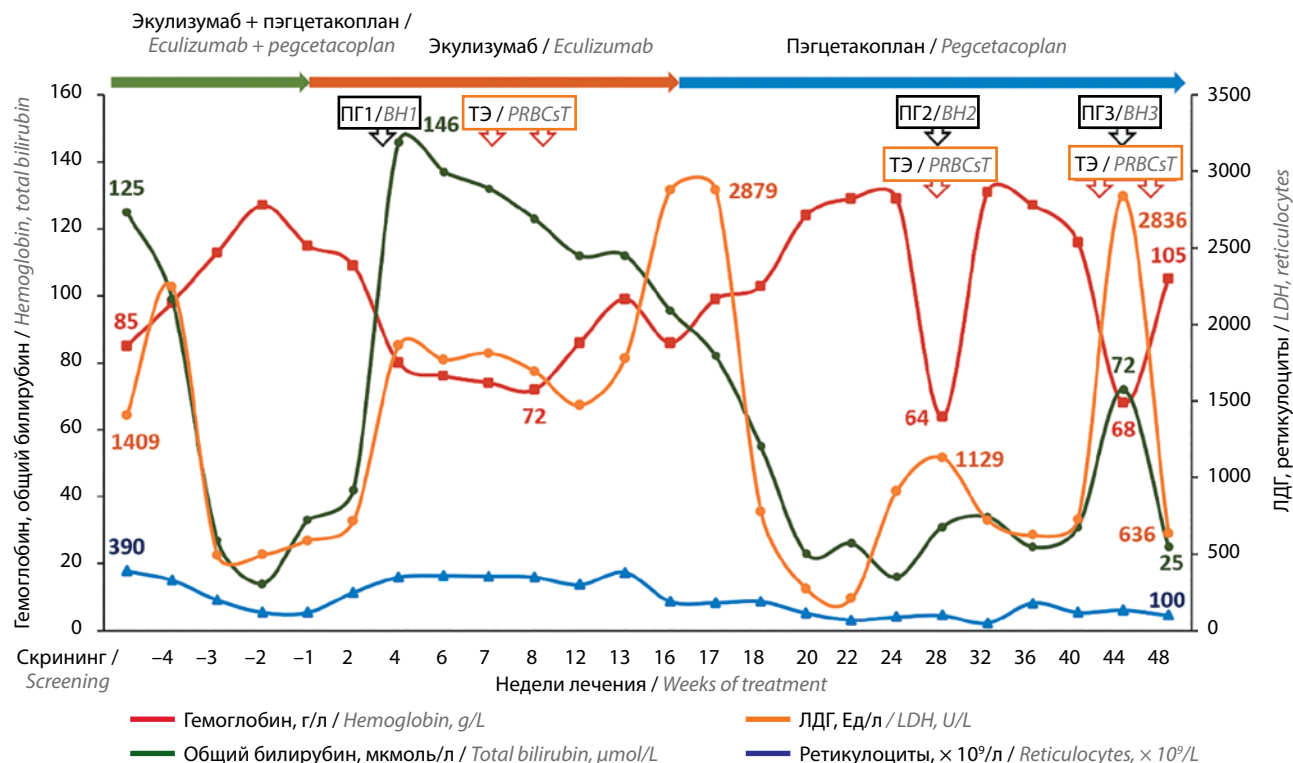


Рис. 3. Наблюдение 2. Лабораторная динамика в период клинического исследования PEGASUS. ПГ1 – прорывной гемолиз на фоне монотерапии экулизумабом; ПГ2 – прорывной гемолиз, спровоцированный обострением желчнокаменной болезни, острым панкреатитом; ПГ3 – прорывной гемолиз без уточненного комплемент-активирующего состояния; ТЭ – трансфузия эритроцитарной взвеси; ЛДГ – лактатдегидрогеназа
Fig. 3. Case 2. Laboratory dynamics during the PEGASUS trial. BH1 – breakthrough hemolysis on eculizumab monotherapy; BH2 – breakthrough hemolysis provoked by exacerbation of cholelithiasis, acute pancreatitis; BH3 – breakthrough hemolysis without specified complement activating condition; PRBCsT – packed red blood cells transfusion; LDH – lactate dehydrogenase

За время вводного периода на фоне терапии экулизумабом и пэгцетакоплатом купирован внутри- и внесосудистый гемолиз с повышением уровня гемоглобина до 127 г/л без потребности в трансфузиях эритроцитарной взвеси, отмечены нормализация уровня билирубина (снижение со 125 до 14 мкмоль/л), снижение уровня ЛДГ с 2248 до 496 Ед/л и уменьшение АЧР с 390 до $120 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 3).

В период рандомизации отмена пэгцетакоплана привела к усилению внутри- и внесосудистого гемолиза с быстрым значительным ростом уровней ЛДГ и билирубина, углублению анемии (уровень гемоглобина 72 г/л), дважды потребовавшей трансфузии эритроцитарной взвеси.

При возобновлении терапии пэгцетакоплатом в дозе 1080 мг 2 раза в неделю вновь были достигнуты контроль над гемолизом и трансфузионная независимость (уровень гемоглобина > 120 г/л).

В январе 2020 г. пациент был госпитализирован в отделение хирургии в связи с абдоминальным болевым синдромом, явлениями острого панкреатита и механической желтухи. На фоне консервативной терапии боли в животе уменьшились и снизился уровень амилазы. Однако развилась клиническая картина прорывного гемолиза — черная моча, повышение уровня ЛДГ, в динамике снижение уровня гемоглобина до 64 г/л (см. рис. 3). Увеличена частота введения пэгцетакоплана (каждый 3-й день), выполнена трансфузия эритроцитарной взвеси. На фоне данной терапии явления гемолиза купированы.

В феврале 2020 г. была выполнена эндоскопическая холецистэктомия. В послеоперационном периоде отмечались лабораторные признаки гемолиза (нарастание уровня билирубина, ЛДГ) без клинических проявлений. В динамике состояние стабилизировалось, продолжена терапия пэгцетакоплатом в дозе 1080 мг каждый 3-й день.

В мае 2020 г. вновь зафиксирован эпизод прорывного гемолиза без выявления комплемент-активирующего состояния. В связи с углублением анемии проводилась гемотрансфузионная терапия, доза и кратность введения пэгцетакоплана оставались прежними.

Таким образом, за период участия в клиническом исследовании PEGASUS у пациента развилось несколько серьезных нежелательных явлений — прорывной гемолиз при терапии пэгцетакоплатом на фоне калькулезного холецистита, механической желтухи, острого панкреатита с последующим выполнением эндоскопической холецистэктомии, что потребовало увеличения кратности введения пэгцетакоплана, и эпизод прорывного гемолиза без провоцирующего фактора. Случаев менингококковой инфекции не зафиксировано. За весь период исследования, несмотря на различную степень анемизации, оценка по шкале FACIT-F оставалась достаточно высокой — 36–50 баллов.

С июня 2020 г. пациент принимал участие в исследовании APL2-307, в течение 3 лет (14 визитов) не было новых клинически выраженных эпизодов прорывного гемолиза и других серьезных нежелательных явлений.

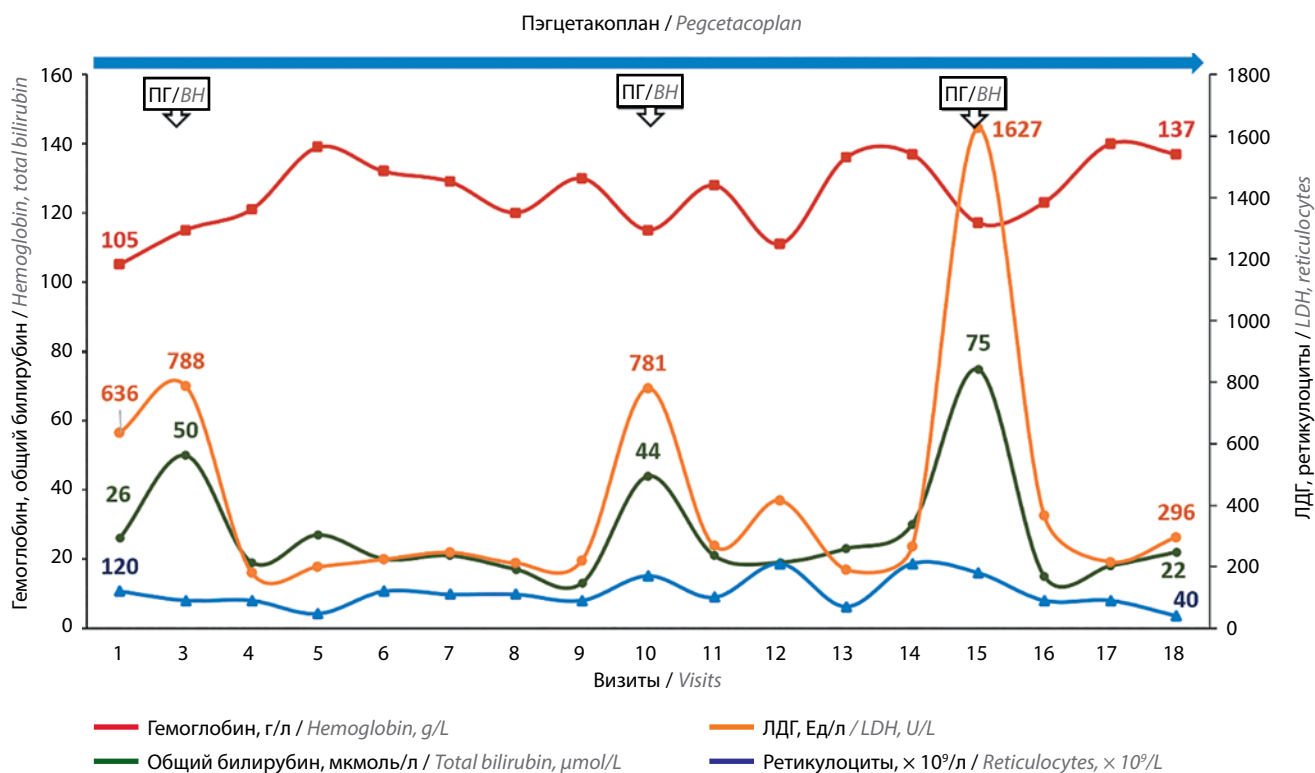


Рис. 4. Наблюдение 2. Лабораторная динамика в период клинического исследования APL2-307 (визиты 1–14) и подисследования по дополнительному изучению прорывного гемолиза (визиты 15–18). ПГ — прорывной гемолиз; LDH — lactate dehydrogenase
Fig. 4. Case 2. Laboratory dynamics during the APL2-307 trial (visits 1–14) and a substudy to further investigate breakthrough hemolysis (visits 15–18). BH — breakthrough hemolysis; LDH — lactate dehydrogenase

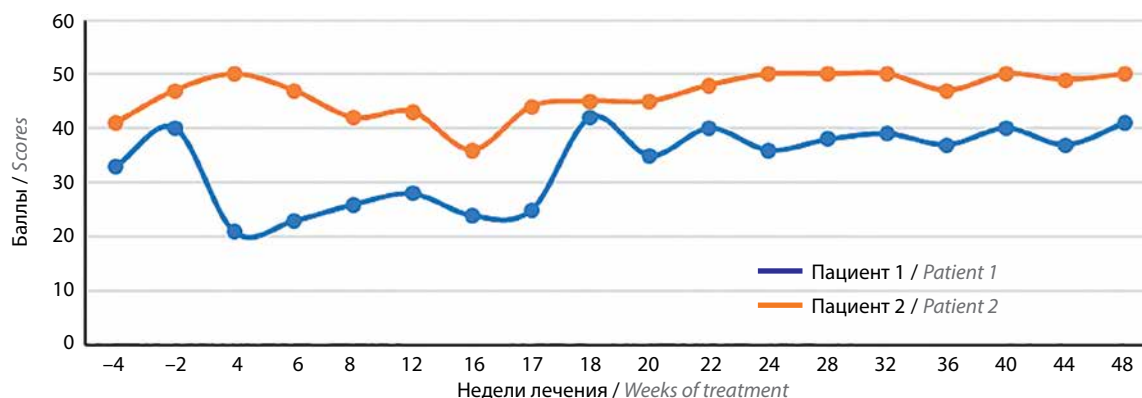


Рис. 5. Динамика баллов по шкале FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, функциональная оценка терапии хронического заболевания – шкала утомляемости) у пациентов 1 и 2 в исследовании PEGASUS

Fig. 5. Dynamics of FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) scores of patients 1 and 2 in the PEGASUS trial

Уровень гемоглобина был стабильно выше 110 г/л, проведение гемотрансфузий не требовалось. Тем не менее на 3-м и 10-м визитах в ходе обследования выявлены лабораторные признаки прорывного гемолиза — анемия легкой степени, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение уровня ЛДГ до 3 ВГН. Тактика терапии не менялась. В марте 2023 г. пациент отметил появление темной мочи. По данным лабораторного обследования определен внутрисосудистый гемолиз (повышение уровней ЛДГ до 7 ВГН, билирубина до 3 ВГН, снижение уровня гемоглобина со 137 до 117 г/л) (рис. 4). Пациент был включен в подисследование по дополнительному изучению прорывного гемолиза, изменена частота введения пэгцетакопла — 1080 мг подкожно 1 раз в день ежедневно №3, далее по 1080 мг подкожно 1 раз в день 3 раза в неделю. На фоне коррекции терапии прорывной гемолиз купирован. На момент подготовки данной статьи других нежелательных явлений, инфекционных, тромботических осложнений не отмечалось.

В обоих наблюдениях в процессе лечения пэгцетакопланом констатируется уменьшение проявлений утомляемости. Динамическая оценка по шкале FACIT-F демонстрирует значимое повышение балльной оценки, в том числе во 2-м наблюдении с исходно довольно высокой оценкой (41 балл) (рис. 5).

Обсуждение

Первый в России опыт демонстрирует эффективность пэгцетакопла при субоптимальном ответе на терапию экулизумабом вследствие С3-опосредованного внесосудистого гемолиза. На фоне терапии ингибитором компонента комплемента С3 у обоих пациентов зафиксировано значимое увеличение концентрации гемоглобина (прирост порядка 30 г/л) с достижением независимости от трансфузий эритроцитарной взвеси.

Пэгцетакоплан показал сопоставимый с экулизумабом профиль безопасности. Несмотря на то что на фоне проксимальной ингибиции комплемента обсуждается повышенный риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями,

за период наблюдения не было зафиксировано эпизодов менингококковой инфекции. Оба пациента за 2 нед до начала терапии пэгцетакопланом были вакцинированы против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y135 и B и *Haemophilus influenzae* типа B, своевременно через 3 года была выполнена ревакцинация против менингококковой инфекции [22, 23]. На фоне терапии пэгцетакопланом у пациентки 1 не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления, у пациента 2 серьезные нежелательные явления были связаны с развитием прорывного гемолиза как на фоне комплемент-активирующего состояния (обострение калькулезного холецистита), так и без провоцирующего фактора.

Высокая эффективность пэгцетакопла в подавлении как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза приводит к циркуляции большой массы дефектных ПНГ-эритроцитов [19, 20]. Поэтому случаи прорывного гемолиза на фоне терапии пэгцетакопланом могут протекать тяжелее, чем на фоне терапии терминальными ингибиторами комплемента, и требуют особого внимания. Для всех пациентов, получающих терапию пэгцетакопланом, необходим тщательный мониторинг на предмет симптомов гемолиза, и при повышении уровня ЛДГ более 2 ВГН, резком снижении уровня гемоглобина следует немедленно провести трансфузию эритроцитарной взвеси и изменить режим дозирования пэгцетакопла. Случаи прорывного гемолиза могут быть связаны с недостаточной плазменной концентрацией препарата. Так, у 4 из 6 пациентов, выбывших из исследования PEGASUS в результате прорывного гемолиза, концентрация препарата была ниже, чем в общей популяции (341–531 мкг/мл против 640–741 мкг/мл) [20]. Возможно, у пациента 2 случаи возникновения гемолиза без провоцирующего фактора связаны именно с этим, и изменение режима дозирования пэгцетакопла приводило к возврату контроля над гемолизом.

Дальнейшее изучение фармакодинамических, фармакокинетических и других характеристик препарата

поможет лучше понять причины возникновения прорывного гемолиза и пути его преодоления. В настоящее время продолжается подисследование протокола APL2-307 по дополнительному изучению прорывного гемолиза. На сегодняшний день опубликованы промежуточные результаты. У всех 13 включенных пациентов был достигнут контроль над гемолизом путем однократного внутривенного введения пэгцетакопла 1080 мг или его подкожного введения 1080 мг каждые 24 ч в течение 3 сут с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 1080 мг подкожно 3 раза в неделю. Нежелательные явления были сопоставимы с таковыми в открытой фазе исследования, случаев тромбозов, менингококковой инфекции не зафиксировано [24]. Также рассматривается возможность добавления ингибиторов компонента C5 комплемента, так как, по всей видимости, ингибитор комплемента C3 может не полностью блокировать каскад активации комплемента, приводящий к образованию МАК [25].

Результаты исследования PEGASUS, помимо демонстрации эффективного достижения контроля над вне- и внутрисосудистым гемолизом (повышение концентрации гемоглобина, снижение уровня ретикулоцитов, билирубина), показали и значительное уве-

личение среднего балла по шкале FACIT-F (прирост более 5 баллов) [20]. Наши наблюдения в полной мере подтверждают это важное преимущество пэгцетакопла.

В целом концепция ингибиции проксимальных этапов активации комплемента быстро развивается, что демонстрируют новые консенсусные рекомендации [26]. Наряду с уже зарегистрированным в России и рассмотренным выше ингибитором компонента C3 (пэгцетакоплан) в ближайшее время станут доступными пероральные ингибиторы фактора D (даникопан) и фактора В (иптакопан), что, безусловно, повысит эффективность лечения пациентов с ПНГ [27, 28].

Заключение

Первый в России опыт демонстрирует эффективность пэгцетакопла при субоптимальном ответе на терапию экулизумабом вследствие C3-опосредованного внесосудистого гемолиза. Проблема внутрисосудистого прорывного гемолиза при использовании пэгцетакопла требует дальнейшего изучения. Накопление данных об эффективности и безопасности длительного использования проксимальных ингибиторов комплемента приведет к пересмотру текущих клинических рекомендаций по лечению ПНГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Socié G., Mary J.Y., de Gramont A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 1996;348(9027):573–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)12360-1
2. Brodsky R.A., Mukhina G.L., Nelson K.L. et al. Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin. *Blood* 1999;93(5):1749–56.
3. Hillmen P., Bessler M., Mason P.J. et al. Specific defect in N-acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in cloned cell lines from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(11):5272–6. DOI: 10.1073/pnas.90.11.5272
4. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J Immunol* 1990;144(9):3478–83.
5. Boccuni P., Del Vecchio L., Di Noto R. et al. Glycosyl phosphatidylinositol (GPI)-anchored molecules and the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33(1):25–43. DOI: 10.1016/s1040-8428(99)00052-9
6. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I. et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology* 2015;20(1):31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000162
7. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V. et al. Clinical manifestation and errors in the diagnosis of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case series of 150 patients. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):333–41. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
8. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018;17(3):11–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
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. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018;17(3):11–21. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
9. Hillmen P., Muus P., Dührsen U. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110(12):4123–8. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095646
10. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli 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/blood-2007-06-094136
11. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818
Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A. et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab

- in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(7):77–84. (In Russ.).
DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818
12. Kulagin A.D., Ptushkin V.V., Lukina E.A. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021;100(11):2689–98. DOI: 10.1007/s00277-021-04624-7
 13. 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
 14. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2018;132:2589.
 15. Sica M., Rondelli T., Ricci P. et al. Eculizumab treatment: stochastic occurrence of C3 binding to individual PNH erythrocytes. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):126. DOI: 10.1186/s13045-017-0496-x
 16. Luzzatto L. Control of hemolysis in patients with PNH. *Blood* 2021;138(20):1908–10. DOI: 10.1182/blood.2021013169
 17. Lamers C., Xue X., Smiesko M. et al. Insight into mode-of-action and structural determinants of the compstatin family of clinical complement inhibitors. *Nat Commun* 2022;13(1):5519. DOI: 10.1038/s41467-022-33003-7
 18. De Castro C., Grossi F., Weitz I.C. et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol* 2020;95(11):1334–43. DOI: 10.1002/ajh.25960
 19. Hillmen P., Szer J., Weitz I. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384(11):1028–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073
 20. De Latour R.P., Szer J., Weitz I.C. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022;9(9):e648–59. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1
 21. Ксензова Т.И., Бродер Л.В., Перетягин А.Л. Тромбоз венозных синусов головного мозга при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. В сб.: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Актуальные клинические наблюдения редкого заболевания. Под ред. А.Д. Кулагина, Б.В. Афанасьева. М.: Практическая медицина, 2017. 136 с.
 - Ksenzova T.I., Broder L.V., Peretyagin A.L. Thrombosis of the cerebral venous sinuses in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Current clinical observations of a rare disease*. Eds.: A.D. Kulagin, B.V. Afanasiev. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2017. 136 p. (In Russ.).
 22. Apellis Pharmaceuticals Inc. EMPAVELI™ (pegcetacoplan) injection, for subcutaneous use: US prescribing information 2021. https://pi.apellis.com/files/PI_Empaveli.pdf. Accessed 31 Oct 2022.
 23. Брикo Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Королева И.С. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2017;16(1):51–4.
 - Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Koroleva I.S. et al. Resolution of the Interdisciplinary Expert Council on the prevention of severe infections in patients with genetic disorders of complement regulation receiving eculizumab therapy. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2017;16(1):51–4. (In Russ.).
 24. Griffin M., Kelly R.J., Panse J.P. et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv* 2024;8(7):1776–86. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011691
 25. Mannes M., Dopler A., Zolk O. et al. Complement inhibition at the level of C3 or C5: mechanistic reasons for ongoing terminal pathway activity. *Blood* 2021;137(4):443–55. DOI: 10.1182/blood.2020005959
 26. Bodó I., Amine I., Boban A. et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and expert opinion from Central Europe on special patient populations. *Adv Ther* 2023;40(6):2752–72. DOI: 10.1007/s12325-023-02510-4
 27. Lee J.W., Griffin M., Kim J.S. et al. Addition of danicoplan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023;10(12):e955–65. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00315-0
 28. Jang J.H., Wong L., Ko B.S. et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv* 2022;6(15):4450–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022006960

Вклад авторов

М.В. Марченко, А.Д. Кулагин: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;

О.У. Климова, Е.В. Аникина, А.В. Лапина, Т.А. Рудакова, Т.И. Ксензова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.V. Marchenko, A.D. Kulagin: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

O.U. Klimova, E.V. Anikina, A.V. Lapina, T.A. Rudakova, T.I. Ksenzova: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Марченко / M.V. Marchenko: <https://orcid.org/0009-0003-2740-4590>

О.У. Климова / O.U. Klimova: <https://orcid.org/0000-0001-7238-729X>

А.В. Лапина / A.V. Lapina: <https://orcid.org/0000-0003-0287-5161>

Т.А. Рудакова / T.A. Rudakova: <https://orcid.org/0000-0002-4601-7495>

Т.И. Ксензова / T.I. Ksenzova: <https://orcid.org/0000-0003-3017-6632>

А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Частично клинические и лабораторные данные, представленные в публикации, получены в рамках клинических исследований PEGASUS и APL2-307, организованных компанией «Апеллис Фармасьютикалс, Инк.» (США).

Funding. Some of the clinical and laboratory data presented in this publication were obtained from the PEGASUS and APL2-307 clinical trial conducted by Apellis Pharmaceuticals, Inc. (USA).

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.