

**РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ  
ПО ПРОБЛЕМАМ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ  
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ  
RESOLUTION OF EXPERT PANEL FOR THE TARGETED  
THERAPY OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA**

**НОВОСТИ/  
NEWS**

24 ноября 2018 г. в Москве состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили текущие достижения и ответили на ряд нерешенных вопросов таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) с целью дальнейшего улучшения результатов лечения в России.

В совещании приняли участие ведущие гематологи федеральных и региональных центров: Т.С. Капорская, Е.Г. Кириллова, Т.С. Константинова, А.Д. Кулагин, Г.Б. Кучма, Е.А. Лукина, Е.А. Михайлова, В.З. Молоствовова, В.В. Птушкин, О.Д. Сердюк, Е.Р. Шилова. В дистанционном анкетировании приняла участие М.А. Виноградова. Список и места работы авторов приведены в конце статьи.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие аспекты таргетной терапии ПНГ:

- анализ эффективности таргетной терапии ПНГ в российской популяции;
- нерешенные проблемы таргетной терапии ПНГ, выявленные на основе проведенного анализа;
- проблемы недостаточной эффективности таргетной терапии ПНГ;
- определение субоптимального ответа на терапию;
- клиническая тактика в случае «прорывного гемолиза» или субоптимального ответа другого генеза.

ПНГ является редким клональным заболеванием крови, характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, угрожающими жизни тромбозами и другими тяжелыми клиническими осложнениями.

До эры таргетного контроля гемолиза лечение ПНГ было симптоматическим с ограниченным применением аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Современным методом терапии внутрисосудистого ге-

молиза при ПНГ является использование экулизумаба, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента системы комплемента.

Несмотря на значительный успех в достижении длительного контроля внутрисосудистого гемолиза с помощью экулизумаба, некоторые вопросы ПНГ остаются открытыми. Актуальным является поиск новых путей лучшего контроля над заболеванием у определенных групп пациентов.

По данным НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, представленным на ASH-2018, и мнению экспертов, у значительной части пациентов с ПНГ развивается лишь субоптимальный уровень ответа на терапию экулизумабом. В частности, около 30 % пациентов не достигают полной независимости от трансфузий эритроцитов и примерно у 20 % пациентов развивается «прорывной» внутрисосудистый гемолиз. Основной вклад в недостаточную эффективность экулизумаба при ПНГ вносят следующие причины и механизмы:

- **персистирующий внутрисосудистый гемолиз** (аберрантное снижение концентрации препарата или фармакокинетический «прорывной гемолиз»; хроническая и/или острая повышенная активация комплемента или фармакодинамический «прорывной гемолиз»);
- **экстраваскулярный гемолиз** (опсонизация ПНГ-эритроцитов за счет активного связывания фрагментов C3 и последующее повышенное разрушение эритроцитов, преимущественно в селезенке);
- **нарушение продукции эритроцитов** (недостаточность костного мозга, дефицит железа и витаминов, неадекватный ответ на эритропоэтин).

Опираясь на результаты реальной клинической практики, эксперты, представляющие федеральные центры и крупные регионы России, сделали следующие **выводы** по заявленной проблематике.

- Эксперты согласились, что в реальной клинической практике до 30 % пациентов с ПНГ испытывают **субоптимальный контроль гемолиза** и нуждаются в коррекции терапевтической тактики.
- **Фармакокинетический и фармакодинамический «прорывной гемолиз»** эксперты обозначили как наиболее частую (20 %) причину недостаточной ингибиции

комплемента при ПНГ, с которой они сталкиваются при рутинном применении экулизумаба. Около 10–15 % пациентов демонстрируют фармакокинетический «прорывной гемолиз», который обычно происходит за 1–3 дня до следующей инфузии экулизумаба и может быть купирован увеличением дозы экулизумаба или сокращением интервала между введениями. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПНГ 2014 г., лечение «прорывного гемолиза» предполагает сокращение интервала между введениями экулизумаба до 12 дней или увеличение дозы до 1200 мг. Уменьшение интервала между введениями до 10–12 дней остается более доступной первичной опцией в реальной клинической практике, но создает ряд неудобств в связи с графиком инфузий, которые периодически приходится на выходные дни. Не у всех пациентов эта тактика позволяет добиться контроля «прорывного гемолиза», около 30 % случаев требовали увеличения дозы до 1200 мг, особенно в ситуациях повторных эпизодов. У небольшой группы пациентов с фармакокинетическим/фармакодинамическим «прорывным гемолизом» приходится одновременно сокращать интервал и повышать дозу экулизумаба до 1200–1500 мг. Однако у большинства пациенток с развившимся «прорывным гемолизом» на фоне беременности только такая тактика позволяет улучшить контроль над заболеванием. Многие эксперты наблюдали развитие симптомов и осложнений при возникновении «прорывного гемолиза» (повышенная усталость, слабость, боль в животе, поражение почек, тромбозы). До 50 % пациентов, по мнению ряда экспертов, требовались гемотрансфузии из-за «прорывного гемолиза». В ряде регионов в связи с ограниченным доступом к экулизумабу нет возможности ни увеличить дозу, ни сократить интервал. В таких случаях необходимость в гемотрансфузиях повышается до 80–100 %. «Прорывной гемолиз» зачастую требует госпитализации пациентов в стационар и назначения дополнительной терапии для стабилизации состояния, особенно это актуально при беременности. Эксперты рекомендовали провести дополнительный анализ комплемент-активирующих состояний.

- **Выраженный С3-опосредованный экстраваскулярный гемолиз** встречается нередко — до 31 % случаев ПНГ, согласно анализу эффективности таргетной терапии ПНГ в российской популяции. Несмотря на актуальность вопроса, до сих пор не определены четкие критерии выраженного экстраваскулярного гемолиза и специалисты опираются на положительную прямую антиглобулиновую пробу в моноспецифическом варианте (анти-С3d) и уровень билирубина. Возможной эффективной стратегией является спленэктомия, однако она может рассматриваться только у отдельных пациентов в связи с риском тромботических и поздних инфекционных осложнений. Эксперты предложили дополнительно проанализировать опыт спленэктомии и применения глюкокортикостероидов для лечения этого состояния и не рекомендуют их применение в рутинной практике. Причины, объясняющие феномен С3-опосредованного экстраваскулярного гемолиза и его гетерогенность среди пациентов с ПНГ, нуждаются в дальнейшем изучении.

- Экулизумаб не оказывает воздействия на **недостаточность костного мозга**. Согласно данным НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, каждый второй пациент с активной гемолитической ПНГ имеет ту или иную степень костномозговой недостаточности. Наиболее часто в клинической практике встречаются случаи АА/ПНГ, когда оба заболевания (апластическая анемия и ПНГ) развиваются параллельно и требуют совместного терапевтического подхода. Доказана эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии в сочетании с ингибитором системы комплемента экулизумабом и эффективность применения экулизумаба для контроля гемолиза перед проведением ТКМ.
- Пациенты с субоптимальным контролем гемолиза нуждаются в изменении терапевтической тактики. В случае персистирующего внутрисосудистого гемолиза может быть рекомендовано использование **пролонгированных ингибиторов комплемента** с целью профилактики угрожающих жизни осложнений ПНГ.
- Эксперты рекомендовали включить в **новую редакцию Национальных клинических рекомендаций** по диагностике и лечению ПНГ расширенные показания к назначению таргетной терапии на основе концепции высокой активности болезни, детальный алгоритм обследования пациентов и необходимость коррекции терапевтической тактики в случае «прорывного гемолиза» и выраженной костномозговой недостаточности.

## ЭКСПЕРТЫ:

**Татьяна Семеновна Капорская** — канд. мед. наук, руководитель отделения гематологии, Областная клиническая больница, г. Иркутск.

**Елена Геннадьевна Кириллова** — руководитель отделения гематологии, Областная клиническая больница, г. Омск.

**Татьяна Семеновна Константинова** — канд. мед. наук, руководитель отделения гематологии, Областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург.

**Александр Дмитриевич Кулагин** — д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

**Галина Борисовна Кучма** — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург.

**Елена Алексеевна Лукина** — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения орфанных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. Москва.

**Елена Алексеевна Михайлова** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения

химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. Москва.

**Валентина Захаровна Молостова** — заместитель главного врача по терапии, клинический руководитель отделения гематологии и химиотерапии, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева, г. Хабаровск.

**Вадим Вадимович Птушкин** — д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва.

**Ольга Дмитриевна Сердюк** — руководитель отделения гематологии, Краевой клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар.

**Елена Романовна Шилова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург.

**Мария Алексеевна Виноградова** — канд. мед. наук, руководитель отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, г. Москва.

---

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология. 2014;9(2):20–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28.

[Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Oncohematology. 2014;9(2):20–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28. (In Russ)]

2. 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; doi: 10.1182/blood-2018-99-120139.

3. Risitano A, Marotta S. Therapeutic complement inhibition in complement-mediated hemolytic anemias: Past, present and future. Sem Immunol. 2016;28(3):223–40. doi:10.1016/j.smim.2016.05.001.

4. Brodsky R. Eculizumab: another breakthrough. Blood. 2017;129(8):922–3. doi: 10.1182/blood-2017-01-760496.

5. De Fontbrune F, De Latour R. Ten years of clinical experience with eculizumab in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Sem Hematol. 2018;55(3):124–9. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.04.001.

