Клиническая онкогематология. 2025;18(3):197–208

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-197-208

Медико-социальный профиль и качество жизни больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию

Т.И. Ионова[1,2], А.Д. Кулагин[3], Е.А. Лукина[4], В.В. Птушкин[5], Е.Г. Аршанская[5], Т.Н. Бабаева[6], Б.А. Бакиров[7], С.В. Волошин[8,9], Г.П. Димов[10], О.У. Климова[3], Е.Ю. Комарцева[11], О.Л. Пантелеева[12], Р.В. Пономарев[4], Т.И. Поспелова[6], С.В. Самарина[13], Н.О. Сараева[14], К.О. Фаризова[8], М.Н. Финякина[4], А.А. Шутылев[15], Д.А. Липатова[2], Н.М. Порфирьева[2], Т.П. Никитина[1,2]

[1] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», наб. р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198103

[2] РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

[3] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

[4] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

[5] Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

[6] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

[7] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008

[8] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

[9] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

[10] ГАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1», ул. Воровского, д. 16, Челябинск, Российская Федерация, 454048

Clinical oncohematology. 2025;18(3):197–208

ONCO clinical HEMATOLOGY

CLINICAL TRIALS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-197-208

Sociomedical Profile and Quality of Life of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Suboptimal Response to Pathogenetic Therapy

T.I. Ionova[1,2], A.D. Kulagin[3], E.A. Lukina[4], V.V. Ptushkin[5], E.G. Arshanskaya[5], T.N. Babaeva[6], B.A. Bakirov[7], S.V. Voloshin[8,9], G.P. Dimov[10], O.U. Klimova[3], E.Yu. Komarceva[11], O.L. Panteleeva[12], R.V. Ponomarev[4], T.I. Pospelova[6], S.V. Samarina[13], N.O. Saraeva[14], K.O. Farizova[8], M.N. Finyakina[4], A.A. Shutylev[15], D.A. Lipatova[2], N.M. Porfirieva[2], T.P. Nikitina[1,2]

[1] NI Pirogov Clinic for High Medical Technology, Saint Petersburg State University, 154 Fontanki nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 198103

[2] Multinational Center for Quality of Life Research, 1 Artilleriiskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

[3] RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 12 Rentgena ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[4] National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[5] Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

[6] Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

[7] Bashkir State Medical University, 3 Lenina ul., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008

[8] Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

[9] SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

[10] Municipal Clinical Hospital No. 1, 16 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, Russian Federation, 454048

[11] Rostov Regional Clinical Hospital, 170 Blagodatnaya ul., West Residential Area, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344015

[12] Regional Clinical Hospital, 41 Sudogodskoe sh., Vladimir, Russian Federation, 600023

[13] Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

[11] ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ул. Благодатная, д. 170, Западный жилой массив, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344015

[12] ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», Судогодское ш., д. 41, Владимир, Российская Федерация, 600023

[13] ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

[14] ФГБУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Красного Восстания, д. 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003

[15] ГБУЗ ПК Ордена «Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница», ул. Пушкина, д. 85, Пермь, Российская Федерация, 614990

[14] Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya ul., Irkutsk, Russian Federation, 664003

[15] Perm Krai Clinical Hospital, 85 Pushkina ul., Perm, Russian Federation, 614990

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное неопухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся комплемент-опосредованным гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Заболевание связано с неуклонными темпами прогрессирования, ухудшающими продолжительность и качество жизни пациентов. Несмотря на высокую эффективность антикомплементарного лечения, у значительной части больных имеет место субоптимальный ответ на патогенетическую терапию. Трудности, с которыми сталкиваются пациенты в повседневной жизни, качество их жизни, бремя болезни и ограничения в профессиональной деятельности практически не освещены в литературе.

ЦЕЛЬ. Изучить медико-социальный профиль и показатели качества жизни больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию, а также оценить клиническую информативность и практическую значимость опросника FACIT-Fatigue для анализа общей эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках многоцентрового наблюдательного клинического исследования больные ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию однократно заполняли опросники EQ-5D и FACIT-Fatigue, а также опросный лист с вопросами об основных симптомах ПНГ, заболевании, лечении и профессиональной деятельности. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, а также критерий Манна—Уитни, критерий χ^2 и корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены данные 45 больных ПНГ из 12 медицинских центров РФ (классическая ПНГ — 64,4 %). Медиана возраста 41 год, 62 % женщин. Средняя продолжительность субоптимального ответа на терапию составила 3,2 года. Большинство пациентов имели проблемы с подвижностью (55,6 %), тревогу/депрессию (62,2 %) и трудности в повседневной деятельности (68,9 %). У подавляющего числа болезнь умеренно или значительно влияла на повседневную деятельность и социальную/семейную жизнь. У 61 % работающих пациентов основное заболевание умеренно или значительно ограничивало их профессиональную деятельность. Большинство пациентов испытывали утомляемость (96 %), головную боль (86 %), одышку (83 %), трудности с концентрацией внимания и нарушения сна (82 %), учащенное сердцебиение (77 %), желтушность кожных покровов (76 %), боль в спине (71 %). Выраженная утомляемость (< 40 баллов по FACIT-Fatigue)

ABSTRACT

BACKGROUND. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal non-neoplastic disorder of hematopoietic tissue characterized by complement-mediated hemolysis, bone marrow dysfunction, and higher risk of thrombotic and organic complications. This disease is associated with rapid rate of progression as well as worsening life expectancy and quality of life. Despite high efficacy of anti-complement treatment, a considerable proportion of patients show suboptimal response to pathogenetic therapy. Problems that patients encounter in everyday life, their quality of life, burden of disease, and limitations in professional life have not been adequately addressed in literature.

AIM. To study sociomedical profile and quality-of-life indicators of PNH patients with suboptimal response to pathogenetic therapy and to assess the FACIT-Fatigue Scale in terms of its clinical information value and practical significance for analyzing the overall treatment success.

MATERIALS & METHODS. As part of the multicenter observational clinical study, PNH patients with suboptimal response to pathogenetic therapy completed the EQ-5D and FACIT-Fatigue questionnaires as well as a checklist of main PNH symptoms, their disease, treatment, and professional life. The method of descriptive statistics as well as the Mann-Whitney test, the χ^2 test, and correlation analysis were used to analyze the data.

RESULTS. The study was based on the data from 45 PNH patients treated in 12 health centers in Russia (classic PNH accounted for 64.4 %). The age median was 41 years, 62 % of patients were women. The mean duration of suboptimal response to pathogenetic therapy was 3.2 years. Most patients had mobility issues (55.6 %), anxiety/depression (62.2 %), and hardships in their daily activities (68.9 %). In the vast majority of them, the disease had a moderate or considerable impact on their daily activities and social/family life. In 61 % of professionally active patients, the underlying disease moderately or considerably limited their professional life. Most patients reported fatigue (96 %), headache (86 %), dyspnea (83 %), concentration issues and sleep disorders (82 %), rapid heartbeat (77 %), yellowness of the skin (76 %), and back pain (71 %). Pronounced fatigue (with FACIT-Fatigue score of < 40) was registered in 70 % of patients. A significant correlation was established between FACIT-Fatigue and EQ-5D VAS scores as well as a relationship with the severity of dyspnea, tachycardia, and concentration loss.

CONCLUSION. This clinical study demonstrated a considerably reduced quality of life of PNH patients with suboptiконстатирована у 70 % пациентов. Установлена статистически значимая корреляция между уровнем утомляемости по FACIT-Fatigue и качеством жизни по EQ-5D VAS, а также взаимосвязь с выраженностью одышки, тахикардии, потери концентрации внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В рамках настоящего клинического исследования показано, что качество жизни больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию в целом значительно снижено. Продемонстрирована информативность применения опросника FACIT-Fatigue для оценки утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь. В результате исследования четко обозначились нерешенные проблемы у больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию. Это может способствовать большей пациент-ориентированности при оказании медицинской помощи данной сложной категории гематологических больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, субоптимальный ответ, медико-социальный профиль, качество жизни.

Получено: 20 февраля 2025 г.
Принято в печать: 5 июня 2025 г.

Для переписки: Татьяна Павловна Никитина, канд. мед. наук, ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014; e-mail: tnikitina_74@mail.ru

Для цитирования: Ионова Т.И., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Медико-социальный профиль и качество жизни больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию. Клиническая онкогематология. 2025;18(3):197–208.
doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-197-208.

mal response to pathogenetic therapy. It also confirmed the information value of the FACIT-Fatigue Scale for assessing fatigue and its impact on everyday life. This study clearly identified outstanding issues related to PNH patients with suboptimal response to pathogenetic therapy. That can contribute to bringing more patient-oriented care to this challenging population of hematologic patients.

KEYWORDS: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, suboptimal response, sociomedical profile, quality of life.

Received: February 20, 2025
Accepted: June 5, 2025

For correspondence: Tatyana Pavlovna Nikitina, MD, PhD, 1 Artilleriiskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; e-mail: tnikitina_74@mail.ru

For citation: Ionova T.I., Kulagin A.D., Lukina E.A., et al. Sociomedical Profile and Quality of Life of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Suboptimal Response to Pathogenetic Therapy. Clinical oncohematology. 2025;18(3):197–208. (In Russ).
doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-197-208.

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое приобретенное клональное неопухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся комплемент-опосредованным гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений [1–3]. ПНГ относится к хроническим заболеваниям с неуклонными темпами прогрессирования, снижающими продолжительность жизни больных [4, 5].

Другой важный аспект болезни связан с широким спектром проблем, с которыми сталкивается пациент в повседневной жизни. Заболевание существенно снижает качество жизни из-за наличия разнообразных симптомов, связанных с гемолитической анемией, тромботическими осложнениями, гладкомышечной дистонией и другими проявлениями ПНГ [6–8]. Улучшение качества жизни пациента — одна из важных целей лечения и ориентир ее эффективности. В этой связи оценка исходов, сообщаемых пациентами (в англоязычной литературе — patient-reported outcomes), является важной характеристикой успешности лечения в целом.

В последние десятилетия удалось достичь впечатляющих успехов в лечении ПНГ, которое долгое время оставалось симптоматическим [9–12]. Внедрение в клиническую практику ингибитора С5-компонента комплемента экулизумаба, а позднее и его инновационного аналога равулизумаба радикально улучшило прогноз заболевания [13–16]. По данным ряда проспективных исследований, терапия ингибиторами С5-компонента комплемента приводит к регрессу симптомов ПНГ и улучшению качества жизни больных [17–20].

Однако, несмотря на высокую эффективность антикомплементарного лечения, у значительной части пациентов имеет место субоптимальный ответ на патогенетическую терапию [1, 21, 22]. Трудности, с которыми больные сталкиваются в повседневной жизни, качество их жизни, бремя болезни и ограничения в профессиональной деятельности практически не изучены. Следует отметить, что ввиду крайне низкой распространенности заболевания также мало изучен медико-социальный профиль больных ПНГ, а в случае субоптимального ответа на патогенетическую терапию эта информация отсутствует вовсе. Отдельного внимания заслуживает задача выбора опросника для применения в клинической практике с целью быстро и надежно оценить состояние пациента с ПНГ, получающего антикомплементарную терапию, особенно при субоптимальном ответе на нее. Для оценки качества жизни больных ПНГ используют как общие, так и специальные опросники [6, 23]. Специального опросника, валидированного и апробированного для отечественной популяции пациентов с ПНГ, нет. Опросник FACIT-Fatigue применяется для оценки эффективности лечения у пациентов с ПНГ, в т. ч. и в нашей стране, однако его информативность и практическая ценность, особенно у пациентов с субоптимальным ответом на терапию, остаются неизученными [24].

Цель исследования — изучить медико-социальный профиль и показатели качества жизни пациентов с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию, а также оценить клиническую информативность и практическую значимость опросника FACIT-Fatigue для анализа общей эффективности лечения ПНГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ данных проведен в рамках многоцентрового одномоментного исследования «Особенности качества жизни и бремя болезни у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию — ПНГ-КЖ-24», которое реализовано в 12 медицинских организациях 10 регионов РФ в период с апреля по июль 2024 г. В исследование включали взрослых пациентов с подтвержденной ПНГ, получавших патогенетическую терапию, у которых, согласно Национальным клиническим рекомендациям [1], констатирован субоптимальный ответ на лечение.

Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие. Пациенты, включенные в исследование, заполняли следующие формы на бумажных носителях: общий опросник качества жизни EQ-5D, специальный опросник для оценки утомляемости FACIT-Fatigue, специальный опросный лист «Бремя болезни», содержащий социально-демографическую информацию, а также вопросы о заболевании, лечении, испытываемых пациентом симптомах и их влиянии на разные аспекты жизни. Заполнение форм проходило в рамках планового визита к врачу или во время госпитализации. Врачи-гематологи на основании медицинской документации оформляли карту пациента, содержавшую информацию о заболевании и лечении, а также включавшую вопросы относительно проблем, с которыми сталкивается пациент в повседневной жизни.

EQ-5D — общий опросник оценки качества жизни, который применяется у пациентов с гематологическими заболеваниями, в т. ч. при ПНГ [25]. Опросник состоит из двух частей. Первая часть — это пять компонентов, характеризующих такие аспекты жизни, как подвижность (двигательная активность), уход за собой, повседневная активность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы: ее отсутствие, умеренно выраженная и сильно выраженная проблема. Вторая часть опросника — визуально-аналоговая шкала, так называемый термометр здоровья. Это вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое состояние здоровья, а 100 — самое хорошее. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья. Опросник EQ-5D широко применяется для оценки качества жизни у пациентов с различными хроническими, в т. ч. гематологическими, заболеваниями [26].

Специальный опросник FACIT-Fatigue является модулем к опроснику FACT-G и используется как самостоятельный инструмент, позволяющий определить уровень утомляемости пациентов и проблем, связанных с анемией, в т. ч. при ПНГ [27–29]. Он включает 13 вопросов, ответы на которые представлены в виде шкал Ликерта (0–5 баллов). После шкалирования опросника FACIT-Fatigue результат выражают в баллах от 0 до 52, причем чем выше балл, тем меньше утомляемость и лучше качество жизни. Для ПНГ установлены клинически значимые изменения суммарной оценки по FACIT-Fatigue, равной 5 баллам [29]. Распределение пациентов по уровню утомляемости анализировали согласно 4 квартилям (Q1–Q4) суммарного балла опросника: сильная утомляемость — 0–13 баллов (Q1), значительная — 14–26 баллов (Q2), умеренная — 27–39 баллов (Q3) и незначительная утомляемость или ее отсутствие — 40–52 балла (Q4). Значительную и сильную утомляемость рассматривали как существенную.

Статистический анализ

Непрерывные данные в зависимости от характера их распределения представляли в виде средних значений (стандартных отклонений; диапазонов), медиан, нижних и верхних квартилей (Q1; Q3). Для категориальных переменных указывали частоту признака (*n*) и долю (%). Сравнение количественных показателей в двух несвязанных группах с учетом характера распределения данных проводили с использованием *U*-критерия Манна—Уитни, сравнение долей в группах — с помощью критерия χ^2. Для анализа связи между непрерывными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Анализ данных выполняли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 23.0 и STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медико-социальный профиль больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию

В исследование включено 50 пациентов с ПНГ из 15 регионов РФ (Москва, Санкт-Петербург, Республика Башкортостан, Владимирская область, Иркутская область, Республика Калмыкия, Кировская область, Ленинградская область, Московская область, Новосибирская область, Пермский край, Ростовская область, Рязанская область, Тульская область, Челябинская область). Окончательный анализ выполнен в группе из 45 пациентов, т. к. у 5 пациентов не были соблюдены все критерии субоптимального ответа на терапию

[1, 20]. В табл. 1 представлена общая характеристика больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию. В исследуемой группе преобладали женщины (62,2 %), соотношение мужчин и женщин 1:1,7 (17 *vs* 28). Медиана возраста составила 41 год. Во всех возрастных группах превалировали женщины: 58,3 % в возрастной группе до 40 лет, 63,6 % в группе 40–60 лет и 63,6 % в группе старше 60 лет.

Больше половины пациентов (57,8 %) имели высшее образование. У подавляющего большинства (80 %) подтверждена инвалидность, у 61,4 % — сопутствующая патология. Из общего числа пациентов почти 50 % не работали (на пенсии или учащиеся), а среди работающих у большинства (72,7 %) был полный рабочий день. Меньше половины пациентов (40 %) состояли в браке. В подавляющем большинстве случаев пациенты проживали в городских условиях (91 %).

Классическая ПНГ установлена у 64,4 % пациентов, у остальных — ПНГ в исходе апластической анемии или ПНГ, ассоциированная с миелодиспластическим синдромом (МДС). Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 32 года. Медиана длительности ПНГ была 68 мес. (33; 120), причем у 53,3 % пациентов длительность заболевания превышала 5 лет, практически у $^{1}/_{3}$ пациентов (27 %) — 10 лет и более. В качестве патогенетической терапии пациенты получали в основном экулизумаб (88,9 %), остальные — равулизумаб. Средняя длительность субоптимального ответа на патогенетическую терапию составила 3,2 года (стандартное отклонение [SD] 2,3; диапазон от 2 мес. до 10 лет).

Средний уровень гемоглобина по данным последнего обследования составил 86,8 г/л (SD 12); ретикулоциты — 97,4 × 10^9/л (SD 116,5). Трансфузии донорских эритроцитов за последние 12 мес. требовались 67 % пациентов. Кроме того, за последние 12 мес. у 29 % больных документированы случаи прорывного гемолиза (фармакокинетический прорывной гемолиз — у 5, фармакодинамический прорывной гемолиз — у 8), у 64,4 % пациентов установлена цитопения, у 42 % — инфекционные осложнения, у 37,8 % — проявления нефропатии, у 9 % — тромбозы и у 9 % — легочная гипертензия.

Дополнительно, по данным опросного листа «Бремя болезни», проведены анализ обращений к врачу, контроль числа госпитализаций за последние 12 мес. и оценка необходимости в той или иной поддержке пациента. В среднем оказалось, что в связи с ПНГ за прошедший год пациенты обращались к врачу 14 раз (SD 10,6), 40,5 % имели более 12 обращений к специалистам по поводу основного заболевания. Большинству больных (70 %) в течение года требовалась госпитализация (медиана 3; диапазон 1–6). У 22 пациентов (67 % от числа госпитализированных) она была связана с осложнениями ПНГ (гемолизом, анемией, инфекцией) или с проведением гемотрансфузий. Из общего числа больных ПНГ 47 % отметили, что нуждаются в поддержке родственников (44 %), служб социальной защиты (15 %), коллег по работе (1 пациент).

Таблица 1. Общая характеристика выборки (*n* = 45)

Параметр	Число пациентов, *n* (%)
Пол	
Мужчины	17 (37,8)
Женщины	28 (62,2)
Медиана (Q1; Q3) возраста, лет	41 (34; 59)
Медиана (Q1; Q3) возраста в дебюте заболевания, лет	32 (27; 54)
Распределение по возрасту	
< 40 лет	24 (53,3)
40–60 лет	11 (24,4)
> 60 лет	10 (22,2)
Образование	
Высшее и неполное высшее	26 (57,8)
Среднее специальное	12 (26,7)
Среднее	7 (15,6)
Семейное положение	
Состоит в браке	18 (40,0)
Не состоит в браке	15 (33,3)
Разведен	4 (8,9)
Вдовствует	8 (17,8)
Трудовая занятость	
Работает полный рабочий день	16 (35,6)
Учится	1 (2,2)
Работает неполный рабочий день	6 (13,3)
Находится на пенсии	22 (48,9)
Распределение по месту проживания	
Город	41 (91,0)
Село	4 (9,0)
Инвалидность	
1-й группы	3 (8,3)
2-й группы	22 (61,1)
3-й группы	11 (30,6)
Сопутствующие заболевания	
Отсутствуют	17 (38,6)
Имеются	27 (61,4)

Особенности качества жизни и спектр симптомов у больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию

В табл. 2 представлено распределение пациентов согласно уровню проблем по доменам опросника EQ-5D.

Таблица 2. Распределение пациентов согласно уровню проблем по доменам EQ-5D

Уровень нарушений	Подвижность		Уход за собой		Повседневная активность		Боль/дискомфорт		Тревога/депрессия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет нарушений	20	44,4	39	86,7	14	31,1	18	40,0	17	37,8
Умеренные нарушения	25	55,6	6	13,3	28	62,2	27	60,0	27	60,0
Выраженные нарушения	0	0	0	0	3	6,7	0	0	1	2,2
Наличие нарушений	**25**	**55,6**	**6**	**13,3**	**31**	**68,9**	**27**	**60,0**	**28**	**62,2**

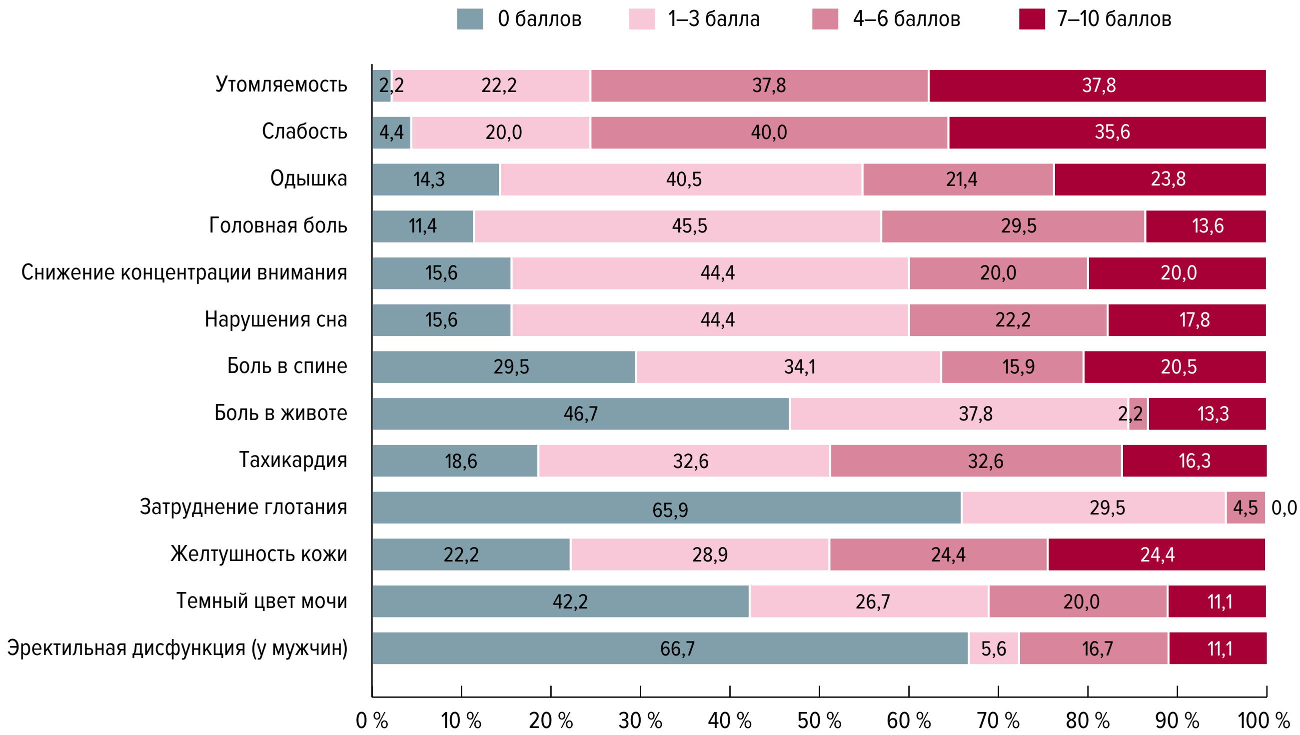

Рис. 1. Распределение пациентов с ПНГ согласно выраженности симптомов

Fig. 1. Distribution of PNH patients according to symptom severity

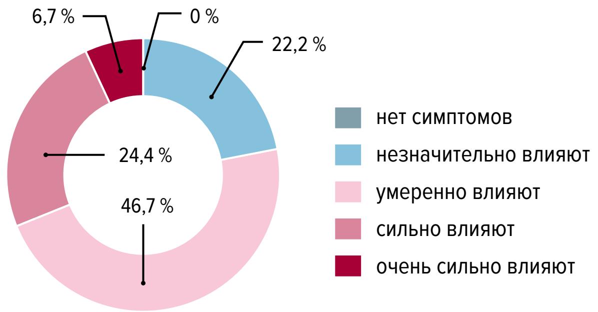

Рис. 2. Степень влияния симптомов заболевания на качество жизни пациентов с ПНГ

Fig. 2. The impact of the disease symptoms on the quality of life of PNH patients

Более половины пациентов испытывали проблемы в повседневной активности (68,9 %) и подвижности (55,6 %). У 62,2 % больных отмечалась тревога/депрессия, у 60 % — боль или дискомфорт.

Согласно EQ-5D VAS, средний показатель состояния здоровья составил 63,2 балла (SD 19,9). Показатель состояния здоровья у пациентов с ПНГ при субоптимальном ответе на терапию существенно ниже отечественных популяционных данных (средний популяционный показатель состояния здоровья EQ-5D VAS — 72,4).

Большинство пациентов отметили, что заболевание умеренно или сильно влияло на их повседневную активность (84,4 %) и социальную/семейную жизнь (73,3 %). Все пациенты испытывали хотя бы 1 из 13 анализируемых симптомов. Большинство указали, что имели утомляемость (97,8 %), слабость (95,6 %), головную боль (88,6 %), снижение концентрации внимания и нарушения сна (84,4 %), одышку (85,7 %), тахикардию (81,5 %), желтушность кожи (77,8 %), боль в спине (70,5 %). Кроме того, 57,8 % опрашиваемых сообщили о темном цвете мочи и 53,3 % — о боли в животе. В среднем пациенты отметили наличие у себя 9 из 13 симптомов. Сроки развития симптомов заболевания у большинства больных варьировали: у 70 % они появились более года назад, у остальных — от 6 до 12 мес. На рис. 1 показано распределение пациентов с ПНГ согласно выраженности симптомов. У превалирующей части пациентов отмечались следующие симптомы выраженностью 4 балла и более (значительно выраженные симптомы): утомляемость и слабость (75,6 %), тахикардия (48,8 %), желтушность кожи (45,8 %), одышка (45,2 %), головная боль (43,1 %), нарушения сна (40 %).

Большинство пациентов с ПНГ отметили, что симптомы заболевания умеренно (46,7 %), сильно (24,4 %) или очень сильно (6,7 %) влияли на качество их жизни (рис. 2).

Большинство пациентов (78 %) связывали испытываемые симптомы с основным заболеванием. Они отмечали, что ставят врача в известность о своих жалобах и выполняют его рекомендации. В то же время 75,6 % больных указали, что «стараются справиться с симптомами самостоятельно», 20 % — «ничего не предпринимают с симптомами», 5,6 % — «стараются терпеть симптомы».

Анализ влияния заболевания на профессиональную деятельность выполнен в группе работающих пациентов (n = 22). У большинства из них (60,9 %) заболевание умеренно или сильно влияло на выполнение профессиональных обязанностей. За последнюю неделю у 50 % больных в связи с ПНГ в среднем было потеряно 11,1 % (диапазон 5–50 %) рабочего времени, у 73 % — в связи с различными

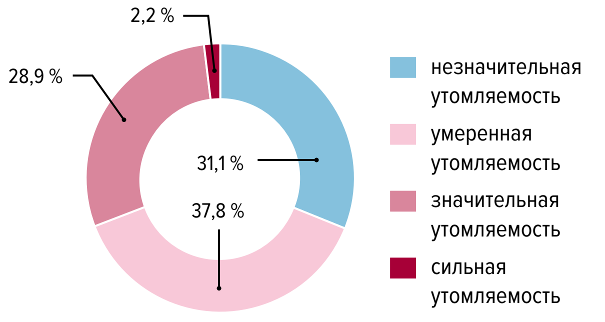

Рис. 3. Распределение пациентов с ПНГ согласно уровню утомляемости по суммарному баллу опросника FACIT-Fatigue

Fig. 3. Distribution of PNH patients according to the total FACIT-Fatigue score

симптомами заболевания ухудшилось качество выполняемой работы в среднем на 22,5 %. За последние 12 мес. пациенты в среднем оформляли лист временной нетрудоспособности чаще 3 раз, на момент проведения опроса у 2 он еще продолжался.

Информативность применения опросника FACIT-Fatigue для оценки утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь у больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию

Характеристика утомляемости у больных ПНГ дана на основании суммарного балла и отдельных вопросов опросника FACIT-Fatigue. Средний суммарный балл по FACIT-Fatigue в выборке составил 32,9 (SD 10,6). По имеющимся данным, средний суммарный балл утомляемости в общей популяции по указанному опроснику — 43,5 балла (SD 8,3) [30]. Уровень утомляемости у больных ПНГ при субоптимальном ответе на терапию более чем на 10 баллов ниже, а следовательно, утомляемость выше, чем в общей популяции. Из общего числа пациентов только у $^1/_3$ была незначительная утомляемость, у остальных — сильная (2,2 %), значительная (28,9 %) или умеренная (37,8 %) (рис. 3).

На рис. 4 представлено распределение пациентов согласно их ответам на вопросы опросника FACIT-Fatigue. При ответе на большинство вопросов существенная доля больных указали, что утомляемость умеренно, сильно или очень сильно влияла на разные аспекты их жизни. Так, 22,2 % пациентов отметили, что очень сильно нуждались в дневном сне, 13,6 % подчеркнули, что из-за усталости им было очень трудно чем-либо заниматься, а 8,9 % испытывали очень сильные проблемы с приемом пищи из-за утомляемости.

Для изучения информативности применения опросника FACIT-Fatigue в данной популяции пациентов проведен анализ состояния здоровья по EQ-5D VAS и частоты выраженности симптомов заболевания при разном уровне утомляемости (рис. 5 и 6). Показатель состояния здоровья у пациентов с незначительной утомляемостью был выше, чем в других

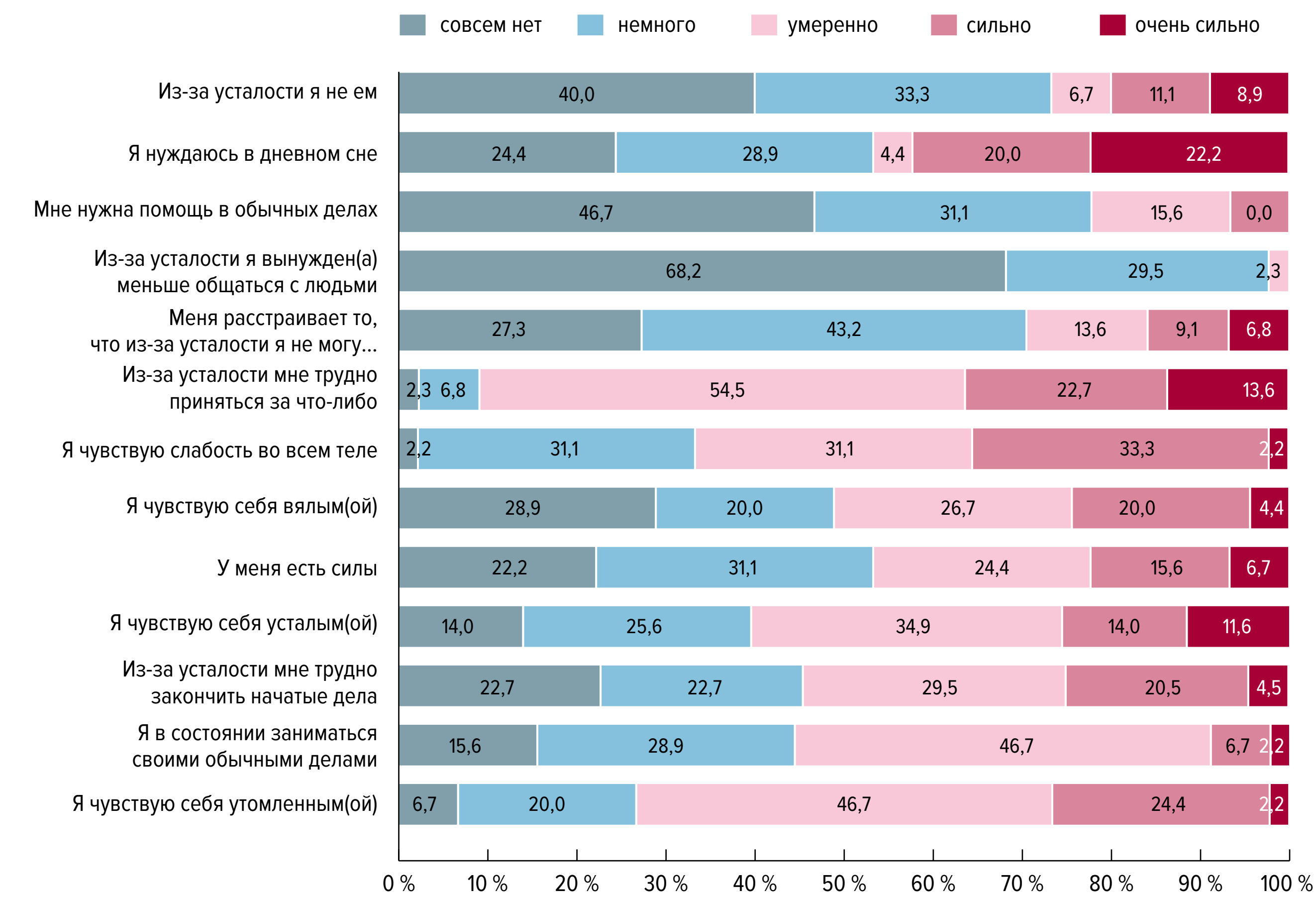

Рис. 4. Распределение пациентов с ПНГ согласно их ответам на вопросы опросника FACIT-Fatigue

Fig. 4. Distribution of PNH patients according to their filling in the FACIT-Fatigue form

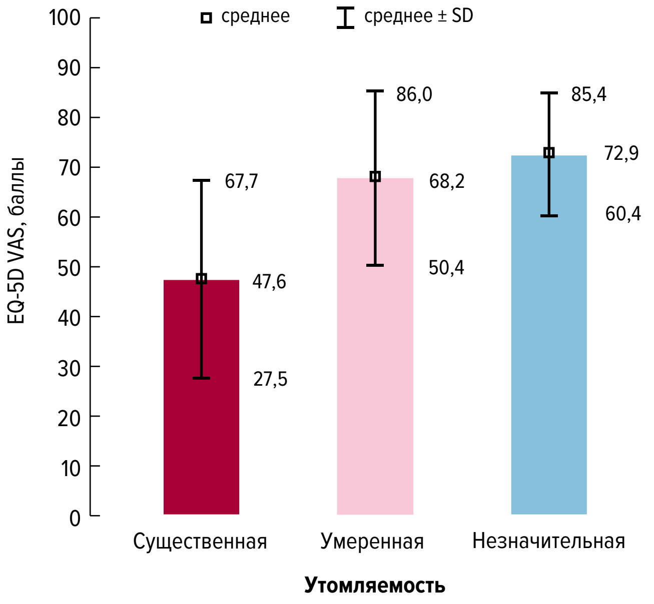

Рис. 5. Средние показатели состояния здоровья по EQ-5D VAS в группах больных ПНГ с разным уровнем утомляемости по FACIT-Fatigue

SD — стандартное отклонение.

Fig. 5. Mean EQ-5D VAS health status scores in PNH patients depending on their FACIT-Fatigue scores

SD — standard deviation.

группах, и близок к популяционному. Суммарный балл состояния здоровья по EQ-5D VAS в группе с незначительной утомляемостью составил 72,9 (SD 12,5) *vs* 68,2 (SD 17,8) при умеренной утомляемости и 47,6 (SD 20,1) при существенной утомляемости ($p = 0{,}001$). Чем выше уровень утомляемости, тем больше пациентов с симптомами интенсивностью 4 балла и более. Доля больных, у которых были выраженные одышка (47,4 *vs* 10,5 %; $p = 0{,}024$), снижение концентрации внимания (50 *vs* 5,6 %; $p = 0{,}006$) и тахикардия (52,4 *vs* 14,3 %; $p = 0{,}009$), в несколько раз больше в группе имеющих существенную утомляемость в сравнении с незначительной утомляемостью.

На рис. 7 представлено распределение пациентов согласно влиянию симптомов заболевания на повседневную активность, семейную/социальную жизнь и профессиональную деятельность в группах с разным уровнем утомляемости.

Установлено, что в группе больных, имеющих существенную утомляемость, 85,7 % отметили сильное влияние заболевания на повседневную активность, 50 % — на семейную/социальную жизнь, 75 % — на профессиональную деятельность. Чем выше утомляемость, тем больше доля пациентов, у которых заболевание сильно влияло на повседневную активность ($p < 0{,}001$), профессиональную деятельность ($p = 0{,}013$) и социальную/семейную жизнь ($p = 0{,}029$). При незначительной утомляемости доля пациентов, у которых заболевание сильно влияло на повседневную активность (14,3 *vs* 85,7 %; $p = 0{,}002$), семейную/социальную жизнь (7,1 *vs* 50 %; $p = 0{,}039$) и профессиональную деятельность (0 *vs* 75 %; $p = 0{,}014$), была в несколько раз меньше, чем в группе с существенной утомляемостью.

При анализе взаимосвязи суммарного балла FACIT-Fatigue с уровнем качества жизни и интенсивностью симптомов установлена значимая корреляция с показателем состояния здоровья EQ-5D VAS ($r = 0{,}579$; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,358–0,738; $p < 0{,}001$) и выраженностью следующих симптомов: одышка ($r = -0{,}516$; 95% ДИ –0,699 … –0,268; $p < 0{,}001$), головная боль ($r = -0{,}339$; 95% ДИ –0,566 … –0,0634; $p < 0{,}001$), снижение концентрации внимания ($r = -0{,}535$; 95% ДИ –0,691 … –0,271; $p < 0{,}001$), нарушения сна ($r = -0{,}324$; 95% ДИ –0,552 … –0,049; $p < 0{,}001$), тахикардия ($r = -0{,}583$; 95% ДИ –0,744 … –0,358; $p < 0{,}001$) и затруднение глотания ($r = -0{,}295$; 95% ДИ –0,532 … –0,015; $p < 0{,}001$).

Дополнительно выявлена статистически значимая корреляция между суммарным баллом FACIT-Fatigue и

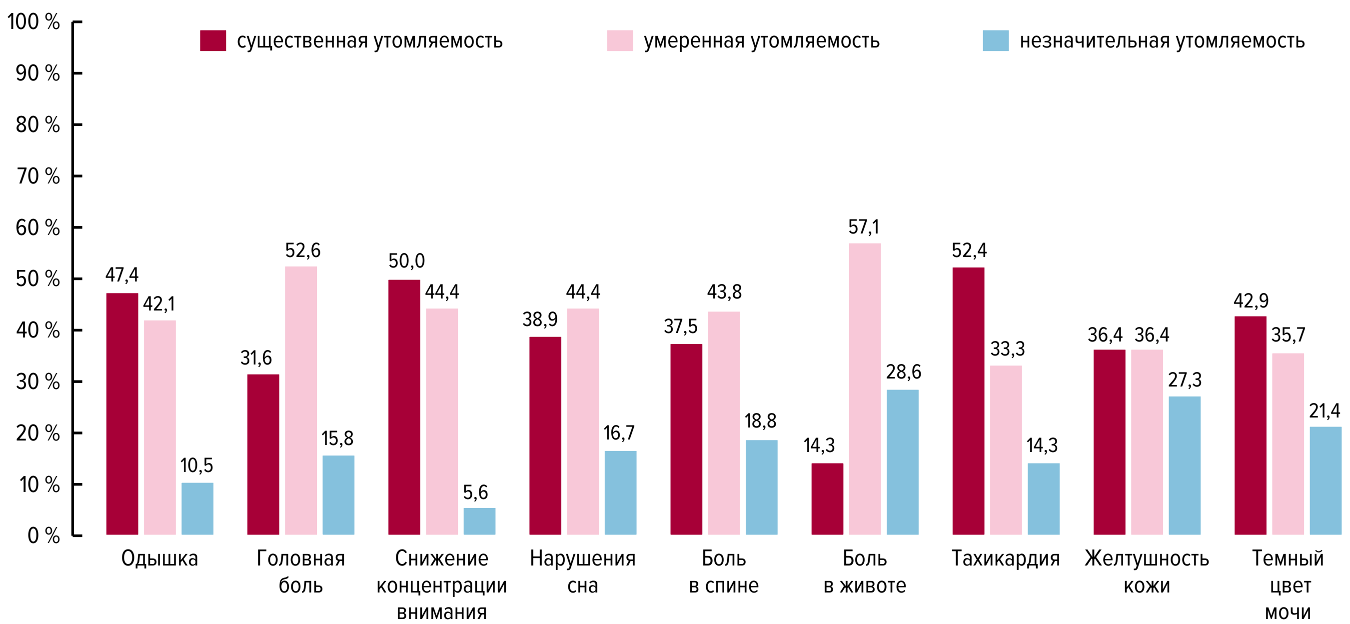

Рис. 6. Частота выраженных симптомов в группах больных ПНГ с разным уровнем утомляемости по FACIT-Fatigue

Fig. 6. Prevalence of pronounced symptoms in PNH patients depending on their FACIT-Fatigue scores

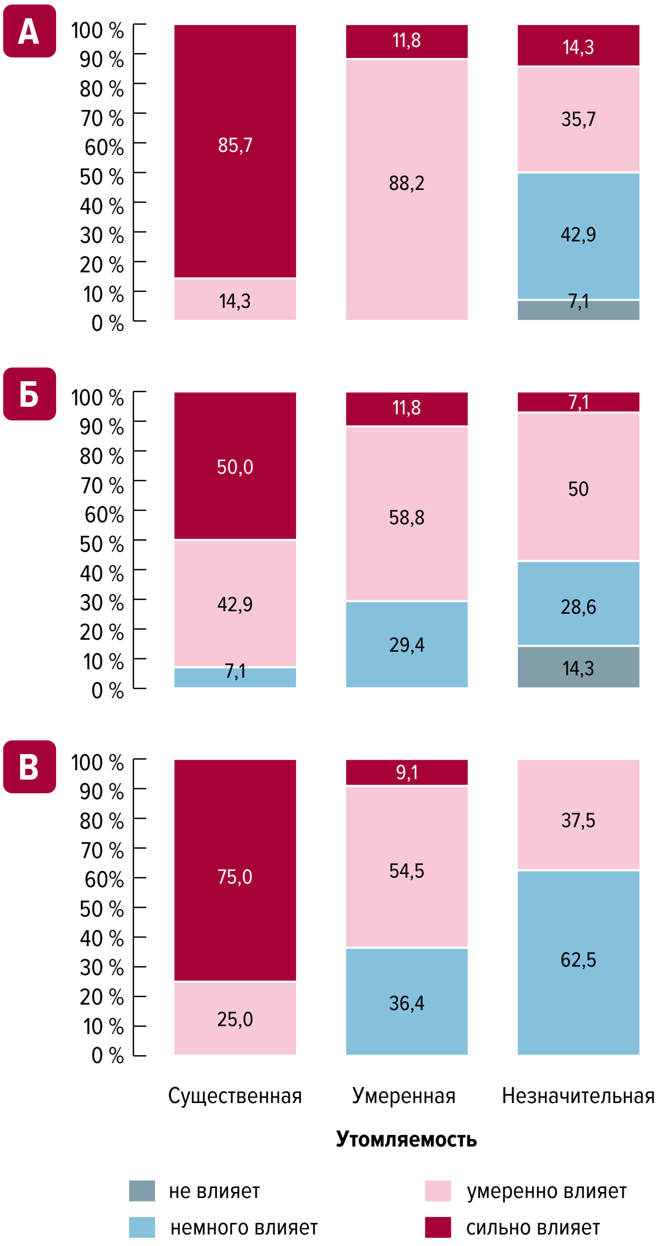

Рис. 7. Распределение пациентов с ПНГ по степени влияния заболевания на повседневную активность (*А*), семейную/социальную жизнь (*Б*) и профессиональную деятельность (*В*) в группах с разным уровнем утомляемости по FACIT-Fatigue

Fig. 7. Distribution of PNH patients according to the impact of the disease on daily activities (*A*), family/social life (*Б*), and professional activities (*B*) depending on their FACIT-Fatigue scores

уровнем гемоглобина (по данным последнего обследования) ($r = 0{,}396$; 95% ДИ 0,123–0,614; $p = 0{,}006$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из важных и современных направлений исследований в области различных заболеваний кроветворной ткани следует признать изучение качества жизни больных и поиск путей его улучшения. Согласно опубликованным данным, пациенты с ПНГ имеют разнообразные нарушения качества жизни, связанные с серьезным бременем болезни [7, 8, 31]. По данным ряда клинических исследований, современная патогенетическая терапия приводит к существенному улучшению качества жизни пациентов с ПНГ [6, 32, 33]. Однако результаты недавно опубликованного исследования, проведенного в США в формате опроса, свидетельствуют о том, что у пациентов, несмотря на патогенетическую терапию, сохраняются симптомы заболевания, имеются нарушения качества жизни и ограничения общего функционирования [34]. Авторы этой работы делают выводы о важности изучения исходов, сообщаемых пациентами, в условиях реальной клинической практики и о необходимости их мониторинга в разные сроки лечения. Еще один важный аспект, связанный с лечением ингибиторами С5-компонента комплемента, состоит в том, что почти $^{1}/_{3}$ пациентов с ПНГ, несмотря на высокую эффективность данной терапии в контроле внутрисосудистого гемолиза, не достигает оптимального ответа на лечение по уровню гемоглобина [2, 22]. Следует подчеркнуть, что трудности, с которыми сталкиваются в повседневной жизни больные ПНГ при субоптимальном ответе на лечение, практически не изучены. В доступной литературе нами не найдены работы, в которых проведен анализ исходов, сообщаемых пациентами с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию, также отсутствует информация об их медико-социальном профиле.

В рамках настоящего исследования впервые изучены медико-социальные характеристики отечественной популяции больных ПНГ, имеющих субоптимальный ответ на патогенетическую терапию, и определены особенности качества их жизни. Важное преимущество данной научной работы состоит в комплексной оценке исходов, сообщаемых пациентами, с использованием как стандартизованных опросников, так и специально разработанного для исследования опросного листа пациента «Бремя болезни». Применение общего опросника качества жизни EQ-5D позволило определить проблемы, связанные с качеством жизни пациентов, и сравнить их состояние здоровья с показателями в общей популяции. Установлено, что более половины пациентов с ПНГ испытывали проблемы в подвижности (56 %), повседневной активности (69 %), отмечали боль/дискомфорт (60 %) и тревогу/депрессию (62 %). Показатель состояния здоровья на основании самооценки у больных ПНГ с субоптимальным ответом на терапию существенно ниже отечественных популяционных данных по опроснику EQ-5D.

Другой использованный в настоящем исследовании стандартизованный опросник FACIT-Fatigue позволил охарактеризовать уровень утомляемости и связанные с ней нарушения у больных ПНГ с субоптимальным ответом на терапию. Установлено, что средний уровень утомляемости по суммарному баллу опросника FACIT-Fatigue у пациентов с ПНГ существенно выше этого показателя в общей популяции. Из общего числа 31 % пациентов испытывали сильную или значительную утомляемость, еще 38 % — умеренную утомляемость. У существенной доли больных утомляемость умеренно, сильно или очень сильно влияла на разные аспекты их жизнедеятельности.

Еще одним важным аспектом настоящего исследования представляется включение в опросный лист пациента перечня актуальных симптомов заболевания, который позволил нам охарактеризовать их частоту и выраженность при субоптимальном ответе на терапию. Показано, что все пациенты испытывали хотя бы один симптом из перечня оцениваемых и в среднем отмечали наличие у себя 9 из 13 анализируемых симптомов. У большинства больных документировались утомляемость, слабость, головная боль, снижение концентрации внимания, нарушения сна, одышка, тахикардия, желтушность кожи, боль в спине, боль в животе.

Наконец, в рамках исследования был выполнен анализ влияния заболевания на профессиональную деятельность пациентов. Известно, что значительная доля больных ПНГ — лица трудоспособного возраста [1, 3]. В нашей выборке также большинство пациентов трудоспособного возраста, однако из них только половина продолжала свою трудовую деятельность. При этом большинство пациентов (61 %) отметили, что заболевание умеренно или сильно влияло на выполнение профессиональных обязанностей. Согласно полученным данным, за последнюю неделю в связи с основным заболеванием 50 % больных указали потерю рабочего времени в среднем на 11 %, 73 % — ухудшение качества рабочего времени в среднем на 22,5 %. Эти результаты сопоставимы с имеющимися опубликованным данными [35].

Особо отметим, что анализ медико-социальных особенностей выполнен на основании опросного листа, заполняемого пациентом, и карты пациента, которая заполнялась врачом-гематологом. Этот дизайн имеет преимущество по сравнению с проведенными зарубежными опросами [34], поскольку позволил анализировать клиническую информацию по данным, полученным от специалистов. Большинство включенных в исследование пациентов (64 %) имели диагноз классической ПНГ, остальные — ПНГ в исходе апластической анемии или ассоциированной с МДС.

Отдельного внимания заслуживают данные об информативности применения опросника FACIT-Fatigue для характеристики уровня утомляемости и связанных с ней проблем в повседневной жизни у больных ПНГ с субоптимальным ответом на лечение. Следует сказать, что утомляемость — наиболее частый симптом у пациентов с ПНГ [30, 31, 36]. Особенность данного исследования в том, что его дизайн позволил не только полноценно охарактеризовать утомляемость, но и изучить ее связь с разными аспектами качества жизни и другими симптомами, которые испытывали пациенты. Таким образом, опросник FACIT-Fatigue может рассматриваться как дополнительный скрининговый инструмент для выявления проблем у больных ПНГ с субоптимальным ответом на лечение с целью своевременно корректировать тактику их ведения.

Следует отметить несколько ограничений данного исследования. Во-первых, это его поперечный дизайн, который не предусматривает анализ исходов, сообщаемых пациентами, в динамике. Во-вторых, это ограниченный объем клинический показателей, не позволяющий охарактеризовать причины субоптимального ответа и связанные с этим нарушения качества жизни пациентов. Еще одно ограничение исследования — относительно небольшой объем выборки, который затрудняет проведение некоторых видов субанализа. Эти аспекты должны быть учтены в дальнейших работах по изучению нерешенных проблем у пациентов с ПНГ, имеющих субоптимальный ответ на патогенетическую терапию.

Полученные нами результаты позволяют улучшить общее понимание бремени болезни, акцентировать нерешенные проблемы у больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию и создают научно обоснованные предпосылки для дальнейших исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках многоцентрового одномоментного исследования, выполненного с участием 15 регионов Российской Федерации, изучены медико-социальные характеристики больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию ингибиторами С5-компонента комплемента, определены особенности качества их жизни, проанализированы спектр симптомов и имеющиеся у них проблемы, связанные с недостаточной эффективностью лечения. Установлено, что показатели качества жизни больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию в целом снижены. Средний показатель состояния здоровья на основании самооценки по EQ-5D VAS был существенно ниже отечественных популяционных данных. Продемонстрирована информативность применения опросника FACIT-Fatigue для оценки утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь у больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию. В результате исследования четко обозначились нерешенные проблемы у пациентов с ПНГ, имеющих субоптимальный ответ на патогенетическую терапию. Это может способствовать большей пациент-ориентированности при оказании медицинской помощи данной сложной категории гематологических больных.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Часть работы в рамках исследования поддержана грантом от компании «Соби».

FUNDING. Part of the research was supported by a grant from the Sobi company.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: Т.И. Ионова, А.Д. Кулагин, Е.А. Лукина, В.В. Птушкин.

Сбор и обработка данных: Д.А. Липатова, Н.М. Порфирьева.
Предоставление материалов исследования: Е.Г. Аршанская, Т.Н. Бабаева, Б.А. Бакиров, С.В. Волошин, Г.П. Димов, О.У. Климова, Е.Ю. Комарцева, О.Л. Пантелеева, Р.В. Пономарев, Т.И. Поспелова, С.В. Самарина, Н.О. Сараева, К.О. Фаризова, М.Н. Финякина, А.А. Шутылев.
Анализ и интерпретация данных: Т.И. Ионова, А.Д. Кулагин, Е.А. Лукина, Т.П. Никитина.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: T.I. Ionova, A.D. Kulagin, E.A. Lukina, V.V. Ptushkin.
Data collection and processing: D.A. Lipatova, N.M. Porfirieva.
Research materials provision: E.G. Arshanskaya, T.N. Babaeva, B.A. Bakirov, S.V. Voloshin, G.P. Dimov, O.U. Klimova, E.Yu. Komarceva, O.L. Panteleeva, R.V. Ponomarev, T.I. Pospelova, S.V. Samarina, N.O. Saraeva, K.O. Farizova, M.N. Finyakina, A.A. Shutylev.
Data analysis and interpretation: T.I. Ionova, A.D. Kulagin, E.A. Lukina, T.P. Nikitina.
Manuscript writing: all authors.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ 27.03.2024 г. (протокол № 3).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the NI Pirogov National Medical and Surgical Center 27.03.2024 (protocol #3).

ORCID

Т.И. Ионова — https://orcid.org/0000-0002-9431-5286
А.Д. Кулагин — https://orcid.org/0000-0002-9589-4136
Е.А. Лукина — https://orcid.org/0000-0002-8774-850X
В.В. Птушкин — https://orcid.org/0000-0002-9368-6050
Е.Г. Аршанская — https://orcid.org/0000-0001-5906-9940
Т.Н. Бабаева — http://orcid.org/0000-0002-2708-1133
Б.А. Бакиров — https://orcid.org/0000-0002-3297-1608
С.В. Волошин — https://orcid.org/0000-0003-1784-0375
Г.П. Димов — https://orcid.org/0000-0002-5576-1961
О.У. Климова — https://orcid.org/0000-0001-7238-729X
Е.Ю. Комарцева — https://orcid.org/0000-0002-8952-2643
О.Л. Пантелеева — https://orcid.org/0000-0002-6616-656X
Р.В. Пономарев — https://orcid.org/0000-0002-1218-0796
Т.И. Поспелова — https://orcid.org/0000-0002-1261-5470
С.В. Самарина — https://orcid.org/0000-0001-8639-719X
Н.О. Сараева — https://orcid.org/0009-0004-9849-3137
К.О. Фаризова — https://orcid.org/0000-0002-7016-0750
М.Н. Финякина — https://orcid.org/0009-0001-3317-5718
А.А. Шутылев — https://orcid.org/0000-0003-2859-4229
Д.А. Липатова — https://orcid.org/0009-0009-0007-6105
Н.М. Порфирьева — https://orcid.org/0000-0003-3329-2743
Т.П. Никитина — https://orcid.org/0000-0002-8279-8129

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. [Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A., et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Russian journal of hematology and transfusiology. 2022;67(3):426–39. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439. (In Russ)]
2. Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):4–20. [Kulagin A.D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current view on a rare disease. Clinical oncohematology. 2019;12(1):4–20. (In Russ)]
3. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
4. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. Eur J Haematol. 2015;95(3):190–8. doi: 10.1111/ejh.12543.
5. Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;43(3):341–8. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006.
6. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. Eur J Hematol. 2022;109(4):351–63. doi: 10.1111/ejh.13816.
7. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the international PNH registry. Ann Hematol. 2020;99(7):1505–14. doi: 10.1007/s00277-020-04052-z.
8. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(12-b Suppl):8–14. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8.
9. Hillmen P, Muus P, Duhrsen 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. 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.
11. Bodo 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.
12. 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. Terapevticheskii arkhiv. 2020;92(7):77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818. (In Russ)]
13. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. Ther Clin Risk Manag. 2009;5:911–21. doi: 10.2147/TCRM.S3334.
14. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Drugs. 2011;71(17):2327–45. doi: 10.2165/11208300-000000000-00000.
15. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786–92. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997.

16. Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., Павлов В.Н. Экулизумаб в терапии патологии системы комплемента при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):193–9. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199. [Bakirov B.A., Kudlay D.A., Pavlov V.N. Eculizumab in the treatment of complement system disorders including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020;19(2):193–9. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199. (In Russ)]

17. Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, et al. Real-world healthcare resource utilization (HRU) and costs of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) receiving eculizumab in a US population. Adv Ther. 2021;38(8):4461–79. doi: 10.1007/s12325-021-01825-4.

18. Schwartz CE, Stark RB, Borowiec K, et al. Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):389. doi: 10.1186/s13023-021-02016-8.

19. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. Ann Hematol. 2022;101:251–63. doi: 10.1007/s00277-021-04715-5.

20. Terriou L, Piggin M, Burmester P, et al. Clinical, humanistic, and economic burden in patients with PNH receiving C5 inhibition treatment across UK, Germany, and France. Insights from the COMMODORE burden of illness study. Hemasphere. 2023;7(S3):e3528996. doi: 10.1097/01.HS9.0000970036.35289.96.

21. Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Птушкин В.В. и др. Резолюция Совета экспертов «Нерешенные проблемы таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в России». Онкогематология. 2023;18(3):140–4. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144. [Kulagin A.D., Lukina E.A., Ptushkin V.V., et al. Resolution of the Expert council “Unsolved problems of targeted therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia”. Oncohematology. 2023;18(3):140–4. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144. (In Russ)]

22. Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В. и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами 5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Онкогематология. 2024;19(1):83–91. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91. [Latyshev V.D., Fidarova Z.T., Ponomarev R.V., et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. Oncohematology. 2024;19(1):83–91. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91. (In Russ)]

23. Wojciechowski P, Wdowiak M, Hakimi Z, et al. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D-5L index for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in France. J Comp Eff Res. 2023;12(5):e220178. doi: 10.57264/cer-2022-0178.

24. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. J Blood Med. 2022;13:327–35. doi: 10.2147/JBM.S339660.

25. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.

26. Novik A, Salek S, Ionova T, eds. Guidelines. Patient-reported outcomes in hematology. Genoa: Forum service editore; 2012. 203 p.

27. Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage. 1997;13(2):63–74. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6.

28. Webster K, Cella D, Yost K. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes. 2003;1(1):79. doi: 10.1186/1477-7525-1-79.

29. Cella D, Johansson P, Ueda Y, et al. Clinically Important Difference for the FACIT-Fatigue Scale in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Derivation from International PNH. Registry Patient Data. Blood. 2021;138(1):1952. doi: 10.1182/blood-2021-153127.

30. Montan I, Löwe B, Cella D, et al. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. Value Health. 2018;21(11):1313–21. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013.

31. Escalante CP, Chisolm S, Song J, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cancer Med. 2019;8(2):543–53. doi: 10.1002/cam4.1953.

32. Risitano AM, 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.

33. Schubert J, Hillmen P, Röth A, et al. TRIUMPH Study Investigators. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2008;142(2):263–72. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07183.x.

34. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. Ann Hematol. 2022;101(2):251–63. doi: 10.1007/s00277-021-04715-5.

35. Griffiths EA, Min JS, Lee WN, et al. Patient-reported outcomes and daily activity assessed with a digital wearable device in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: REVEAL, a prospective, observational study. Health Qual Life Outcomes. 2024;22(1):62. doi: 10.1186/s12955-024-02279-2.

36. Schwartz CE, Borowiec K, Min J, Fishman J. Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks. J Clin Med. 2024;13(6):1703. doi: 10.3390/jcm13061703.