

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.

Дата поступления: 23.01.2025

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

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

Т.И. Ионова^{1,2}, А.Д. Кулагин³, Е.А. Лукина⁴, В.В. Птушкин⁵, Е.Г. Аршанская⁵, Т.Н. Бабаева⁶, Б.А. Бакиров⁷, С.В. Волошин^{8,9}, Г.П. Димов¹⁰, О.У. Климова³, Е.Ю. Комарцева¹¹, О.Л. Пантелеева¹², Р.В. Пономарев⁴, Т.И. Поспелова⁶, С.В. Самарина¹³, Н.О. Сараева¹⁴, К.О. Фаризова⁸, М.Н. Финякина⁴, А.А. Шутылев¹⁵, Д.А. Липатова², Н.М. Порфирьева², Т.П. Никитина^{1,2}

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», набережная реки Фонтанки, 154, Санкт-Петербург, 198103

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

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский проезд, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

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

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

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

⁸Ленинградская областная клиническая больница, проспект Луначарского, д. 45, корп. 1, лит.А, Санкт-Петербург, 194291

⁹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044

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

¹¹Ростовская областная клиническая больница, Западный жилой массив, улица Благодатная, 170, Ростов-на-Дону, 344015

¹²Областная клиническая больница, ул. Судогодское ш., 41, Владимир, 600023

¹³ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Красноармейская ул., 72, Киров, Кировская обл., 610027

¹⁴ФГБУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, 664003

¹⁵ГБУЗ ПК "Ордена"Знак Почета" Пермская краевая клиническая больница", ул. Пушкина, 85, Пермь, 614045

Реферат

Актуальность. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное неопухоловое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся комплемент-опосредованным гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Заболевание ассоциируется с неуклонными темпами прогрессирования, ухудшающими продолжительность и качество жизни пациентов. Несмотря на высокую эффективность антикомплемментарного лечения, у значительной части больных имеет место субоптимальный ответ на патогенетическую терапию. Трудности, с которыми сталкиваются больные 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 пароксизмальной ночной гемоглобинурией, имеющих субоптимальный ответ 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, о заболевании, лечении и профессиональной деятельности. Для анализа данных использовали 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, женщин 62%. 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 усталость (96%), головные боли (86%), одышку (83%), трудности с концентрацией внимания и нарушения сна (82%), учащенное сердцебиение (77%), желтушность кожных покровов (76%), боли в спине (71%). Выраженная усталость (<40 баллов по FACIT-Fatigue) констатирована у 70% пациентов. Установлена статистически значимая корреляция между уровнем усталости по FACIT-Fatigue и качеством жизни по EQ-5D VAS, а также взаимосвязь с выраженностью одышки, тахикардией, потерей концентрации внимания.

Заключение. В рамках настоящего клинического исследования показано, что качество жизни больных ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию в целом значительно снижены. Продемонстрирована информативность применения опросника FACIT-Fatigue для оценки утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь. 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.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, субоптимальный ответ, медико-социальный профиль, качество жизни.

Для переписки: Татьяна Павловна Никитина, канд. мед. наук, Артиллерийская ул., 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; 202х; хх

Sociomedical profile and quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to pathogenetic therapy

T.I. Ionova^{1,2}, A.D. Kulagin³, E.A. Lukina⁴, V.V. Ptushkin⁵, Eu.G. Arshanskaya⁵, T.N. Babaeva⁶, B.A. Bakirov⁷, S.V. Voloshin^{8,9}, G.P. Dimov¹⁰, O.U. Klimova³, E.Yu. Komartceva¹¹, O.L. Panteleeva¹², R.V. Ponomarev⁴, T.I. Pospelova⁶, S.V. Samarina¹³, N.O. Saraeva¹⁴, K.O. Farizova⁸, A.A. Shutylev¹⁵, M.N. Finiakina⁴, D.A. Lipatova², N.M. Porfirieva², T.P. Nikitina^{1,2}

¹Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanki nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 190103

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

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

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

⁵Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁶Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnii pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

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

⁸Leningrad Clinical Regional Hospital, 45 corp. 1 lit. A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

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

¹⁰City Clinical Hospital №1, 16 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, Russian Federation, 454048

¹¹Regional Clinical Hospital, 170 Blagodatnaya ul., Western residential area, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344015

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

¹³Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

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

¹⁵Perm Regional Clinical Hospital, 85 Pushkina ul., Perm, Russian Federation, 614045

Abstract

Aim. To study sociomedical profile and quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with a suboptimal response to C5i therapy as well as to test usefulness of FACIT-Fatigue to evaluate fatigue and its impact on everyday life in this patients' population.

Materials and methods. PNH patients with suboptimal response to current C5i treatment participated in multicenter cross-sectional study. All the patients filled out EQ-5D and FACIT-Fatigue as well as checklist with questions about common PNH symptoms, demographics, disease, treatment and work status. Methods of descriptive statistics, Mann-Whitney test, χ^2 criterion and Spearman correlations were used for analysis.

Results. In total, 45 patients with PNH from 12 medical centers of RF were included in the analysis (classic PNH – 64.4%). Median age was 41 years, 62% – female. The mean duration of suboptimal response was 3.2 years. The majority of patients reported problems in mobility (55.6%), anxiety/depression (62.2%), and usual activities (68.9%). The majority of patients reported that PNH affected moderately or significantly their everyday activities and social/family life. Overall, 61% of employed patients mentioned that PNH moderately or significantly affected

their productivity at work. The majority of patients experienced fatigue (96%), headaches (86%), shortness of breath (83%), difficulty focusing, sleeping difficulties (82%), rapid heart (77%), yellowing of the skin (76%), back pain (71%). Fatigue was <40 scores by FACIT-Fatigue in 70% patients. Statistically significant relationships were found between FACIT-Fatigue score and EQ-5D VAS as well as severity of dyspnea, rapid heart, loss of concentration.

Conclusions. Sociomedical profile and quality of life impairment in PNH patients with suboptimal response to C5i have been demonstrated. FACIT-Fatigue is an informative questionnaire to assess fatigue and its impact on everyday life in this patients' population.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, suboptimal response, quality of life, symptoms, sociomedical profile.

For correspondence: Tatiana Pavlovna Nikitina, M.D., Ph.D., Artillerijskaya str., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; e-mail: tnikitina_74@mail.ru

For citation: Ionova T.I., Kulagin A.D., Lukina E.A., et al. Medical and social profile and quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to pathogenetic therapy. Clinical oncohematology; 202x; xx

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное неопухоловое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся комплемент-опосредованным гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений [1, 2, 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 в связи с наличием 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 терапии ПНГ, которое долгое время оставалось симптоматическим [9-12]. Внедрение в клиническую практику ингибитора C5-компонента комплемента, экулизумаба, а позднее и его инновационного аналога, равулизумаба, радикально улучшило прогноз заболевания [13-16]. По данным ряда проспективных исследований терапия ингибиторами C5-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 вовсе отсутствует. Отдельного внимания заслуживает задача выбора опросника для применения в клинической практике с целью быстрой и надежной оценки состояния пациента с ПНГ, получающего антикомплементарную терапию, особенно при субоптимальном ответе на проводимом лечении. Для оценки качества жизни больных ПНГ применяют как общие, так и специальные опросники [6, 23]. Специального опросника качества жизни, валидированного и апробированного для отечественной популяции пациентов ПНГ, нет. Опросник FACIT-Fatigue применяется для оценки эффективности лечения у пациентов с ПНГ, в том числе и в нашей стране, однако его информативность и практическая ценность, особенно у пациентов с субоптимальным ответом на терапию, остаются не изученными [24].

Цель исследования – изучить медико-социальный профиль и показатели качества жизни пациентов, имеющих субоптимальный ответ 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 года. 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, об испытываемых пациентами 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, содержащую информацию о заболевании и лечении, а также включающую 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 том числе 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, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. 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 том числе и гематологическими заболеваниями [26]. Специальный опросник FACIT-Fatigue является модулем к опроснику FACT-G и используется как самостоятельный инструмент определения уровня утомляемости пациентов и проблем, связанных с анемией, в том числе при ПНГ [27-29]. Он включает 13 вопросов, ответы на которые представлены в виде шкал Ликерта (0-5 баллов). После проведения шкалирования опросника FACIT-Fatigue результат выражают в балах от 0 до 52, причем чем выше балл, тем меньше утомляемость и лучше качество жизни. Для ПНГ установлены клинически значимые изменения суммарного балла FACIT-Fatigue, равные 5 баллам [29]. Распределение пациентов по уровню утомляемости анализировали согласно квартилям суммарного балла опросника: сильная утомляемость – 0-13 баллов (1-ый квартиль Q1), значительная – 14-26 баллов (2-ой квартиль Q2), умеренная – 27-39 баллов (3-ий квартиль Q3) и незначительная утомляемость или ее отсутствие – 40-52 балла (4-ый квартиль Q4). Значительную и сильную утомляемость рассматривали как существенную.

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 встречаемости признака (n) и проценты (%). Сравнение количественных показателей в двух несвязанных группах с учетом характера распределения данных проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Сравнение долей в группах проводили 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 $p=0,05$. 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 включены 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, так как у 5 пациентов не были соблюдены все критерии субоптимального ответа на терапию [1, 20]. В таблице 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 против 28). Медиана возраста составила 41 год. Во всех возрастных группах преобладали женщины: 58,3% в возрастной группе до 40 лет, 63,6% в группе 40–60 лет и 63,6% у пациентов старше 60 лет.

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Параметры	Значения
Пол, n (%)	
Мужчины	17 (37,8)
Женщины	28 (62,2)
Возраст, лет	
Медиана (Q1; Q3)	41 (34; 59)
Возраст на момент дебюта заболевания, лет	
медиана (Q1; Q3)	32 (27; 54)
Распределение по возрасту, n (%)	
<40 лет	24 (53,3)
40–60 лет	11 (24,4)
>60 лет	10 (22,2)
Образование, n (%)	
Высшее и неполное высшее	26 (57,8)
Среднее специальное	12 (26,7)
Среднее	7 (15,6)
Семейное положение, n (%)	
Состоят в браке	18 (40,0)
Не состоят в браке	15 (33,3)
Разведены	4 (8,9)
Вдовствуют	8 (17,8)
Трудовая занятость, n (%)	
Работают полный рабочий день	16 (35,6)
Являются учащимися	1 (2,2)
Работают неполный рабочий день	6 (13,3)

Находятся на пенсии	22 (48,9)
---------------------	-----------

Распределение по месту проживания, n (%)

Город	41 (91,0)
-------	-----------

Село	4 (9,0)
------	---------

Инвалидность, n (%)

1-й группы	3 (8,3)
------------	---------

2-й группы	22 (61,1)
------------	-----------

3-й группы	11 (30,6)
------------	-----------

Сопутствующие заболевания, n (%)

Отсутствуют	17 (38,6)
-------------	-----------

Имеются	27 (61,4)
---------	-----------

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

Диагноз классической ПНГ установлен у 64,4% пациентов, у остальных – ПНГ в исходе апластической анемии или ПНГ, ассоциированная с МДС. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 32 года. Медиана длительности ПНГ была 68 (33; 120) месяцев, причем у 53,3% пациентов длительность заболевания превышала 5 лет, практически у трети пациентов (27%) – 10 и более лет. В основном в качестве патогенетической терапии пациенты получали экулизумаб (88,9%), остальные – равулизумаб. Средняя длительность субоптимального ответа на патогенетическую терапию равнялась 3,2 года (стандартное отклонение 2,3), диапазон от 2 мес до 10 лет.

Средний уровень гемоглобина по данным последнего обследования составил 86,8 г/л (стандартное отклонение 12); ретикулоциты – $97,4 \times 10^9/\text{л}$ (стандартное отклонение 116,5). Трансфузии донорских эритроцитов за последние 12 месяцев требовались 67% пациентов. Также за последние 12 месяцев у 29% пациентов документированы случаи прорывного гемолиза (фармакокинетический прорывной гемолиз – у 5, фармакодинамический прорывной гемолиз – у 8), у 64,4% имелась цитопения, у 42% – инфекционные осложнения, у 37,8% – проявления нефропатии, у 9% – тромбозы и у 9% пациентов – легочная гипертензия.

Дополнительно, по данным опросного листа «Бремя болезни», был проведен анализ обращений к врачу, контроль числа госпитализаций за последние 12 месяцев 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 (10,6), 40,5% имели более 12 обращений к специалистам по поводу основного заболевания. Большинству пациентов (70%) в течение года требовалась госпитализация, медиана 3 (1-6). У 22 пациентов (67% от числа госпитализированных) они были связаны с осложнениями ПНГ (гемолиз, анемии, инфекция) или с проведением гемотрансфузий. Из общего числа пациентов ПНГ почти половина (47%) отметили, что нуждаются в поддержке родственников (44%), служб социальной защиты (15%), коллег по работе (1 пациент).

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

В таблице 2 представлено распределение пациентов согласно уровням проблем по доменам опросника EQ-5D.

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

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

^aОт числа пациентов, ответивших на вопросы домена

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 показателю EQ-5D VAS, средний показатель состояния здоровья составил 63,2 балла (стандартное отклонение 19,9). Показатель состояния здоровья у пациентов с ПНГ при субоптимальном ответе на терапию существенно ниже отечественных популяционных показателей состояния здоровья (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 один симптом из перечня 13 анализируемых симптомов. Большинство указали, что имеют 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% пациентов сообщили о темном цвете мочи и 53,3% о болях 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 месяцев. На рисунке 1 дано распределение пациентов с ПНГ согласно выраженности симптомов. У преобладающей части пациентов отмечены следующие симптомы выраженностью 4 и более баллов (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%).



Рисунок 1. Распределение пациентов с ПНГ согласно выраженности симптомов

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

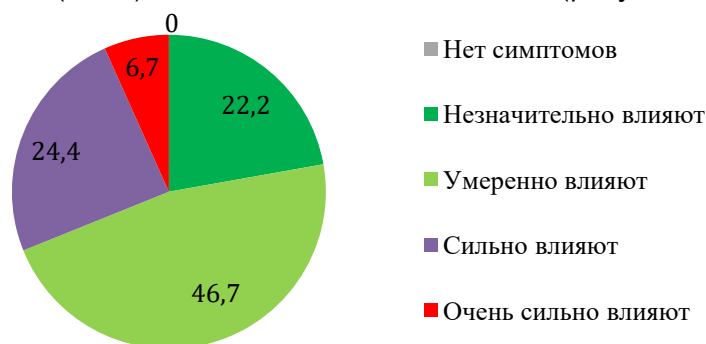


Рисунок 2. Степень влияния симптомов заболевания на качество жизни пациентов с ПНГ

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. У 50% больных за последнюю неделю в связи с ПНГ в среднем было потеряно 11,1% рабочего времени (от 5 до 50%), у 73% больных за последнюю неделю в связи с различными симптомами заболевания в среднем на 22,5% ухудшилось качество выполняемой работы. В среднем за последние 12 месяцев пациенты 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 опроснику FACIT-Fatigue в выборке составил 32,9 балла (стандартное отклонение 10,6). По имеющимся

данным средний суммарный балл утомляемости в общей популяции по указанному опроснику – 43,5 балла (8,3) [30]. Уровень утомляемости у пациентов с 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 трети была незначительная утомляемость, у остальных – сильная (2,2%), значительная (28,9%) или умеренная (37,8%) (рисунок 3).



Рисунок 3. Распределение пациентов согласно уровням утомляемости по суммарному баллу опросника FACIT-Fatigue

На рисунке 4 представлено распределение пациентов согласно их ответам на вопросы опросника FACIT-Fatigue. При ответе на большинство вопросов существенная доля пациентов 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.

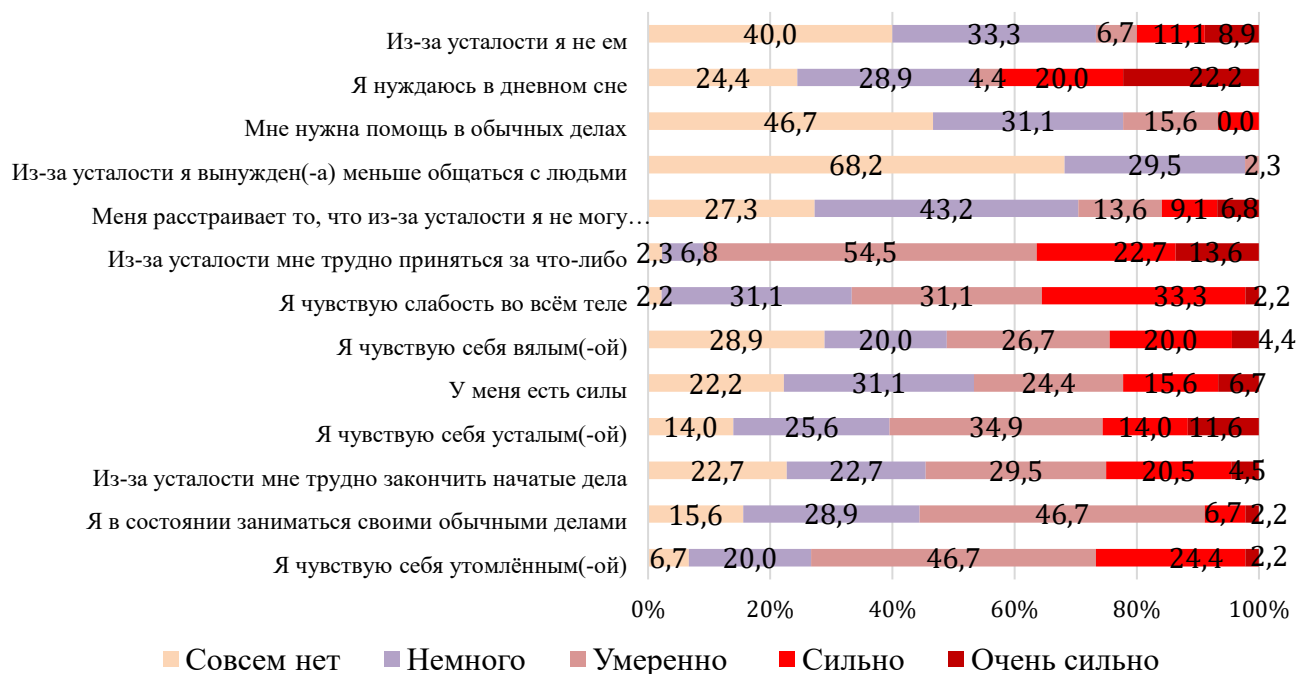


Рисунок 4. Распределение пациентов с ПНГ согласно их ответам на вопросы опросника FACIT-Fatigue

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 выше, чем в других группах и близок к популяционным. Суммарный балл состояния здоровья по EQ-5D VAS в группе пациентов с незначительной утомляемостью – 72,9 (12,5) против 68,2 (17,8) при умеренной утомляемости и 47,6 (20,1) при существенной утомляемости ($p=0,001$). Чем выше уровень утомляемости, тем больше пациентов с симптомами интенсивностью 4 и более баллов. Доля пациентов, у

которых были выраженные одышка (47,4% против 10,5%, $p=0,024$), снижение концентрации внимания (50% против 5,6%, $p=0,006$) и тахикардия (52,4% против 14,3%, $p=0,009$) в несколько раз больше в группе пациентов, имеющих существенную утомляемость в сравнении с незначительной утомляемостью.

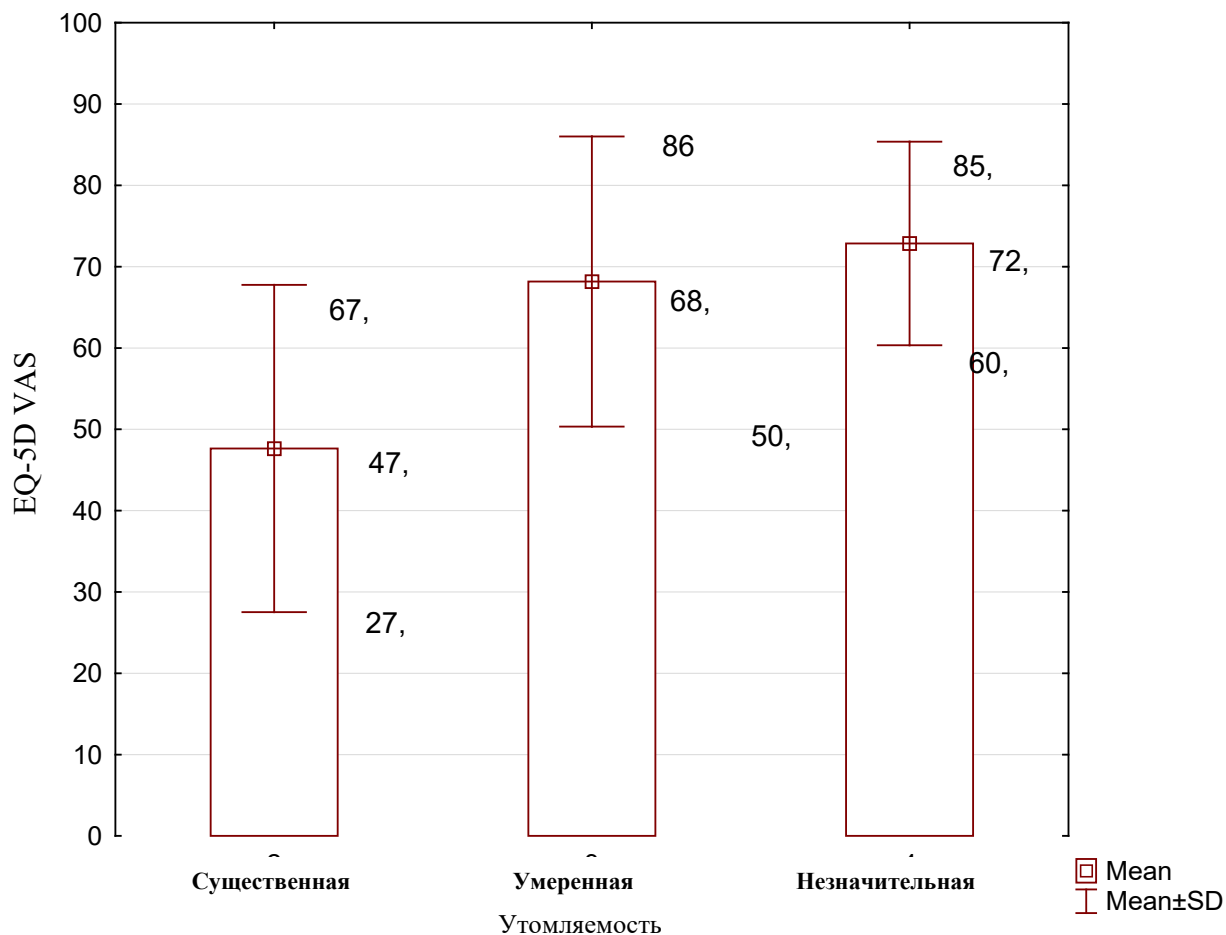


Рисунок 5. Средние показатели состояния здоровья по EQ-5D VAS в группах больных ПНГ с разным уровнем утомляемости по FACIT-Fatigue

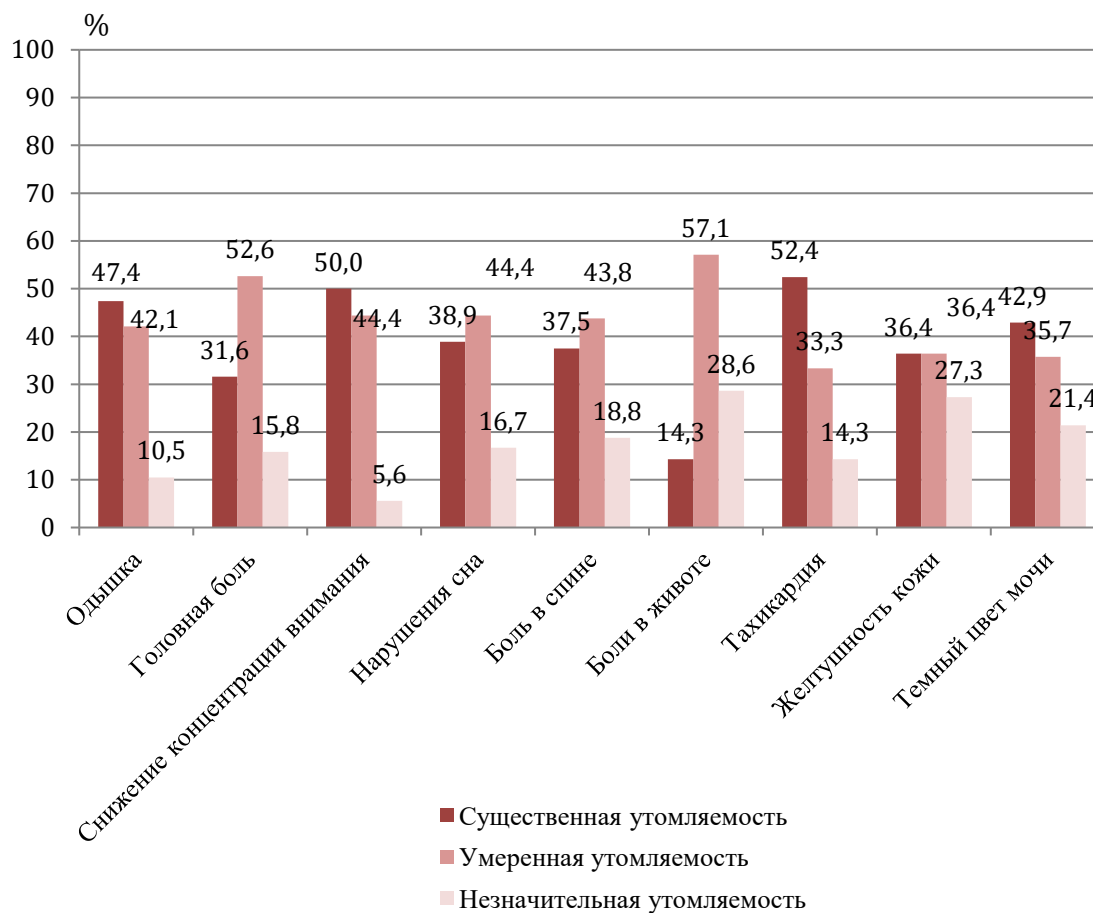
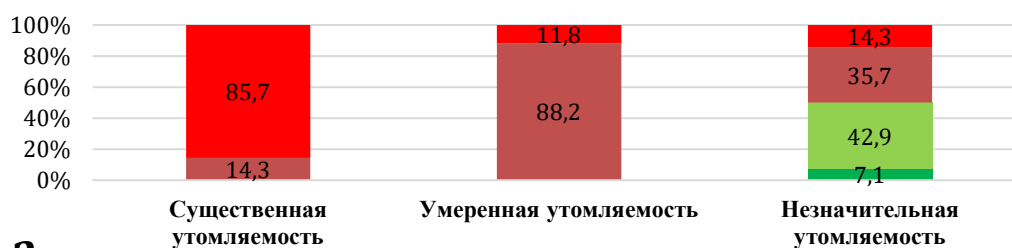
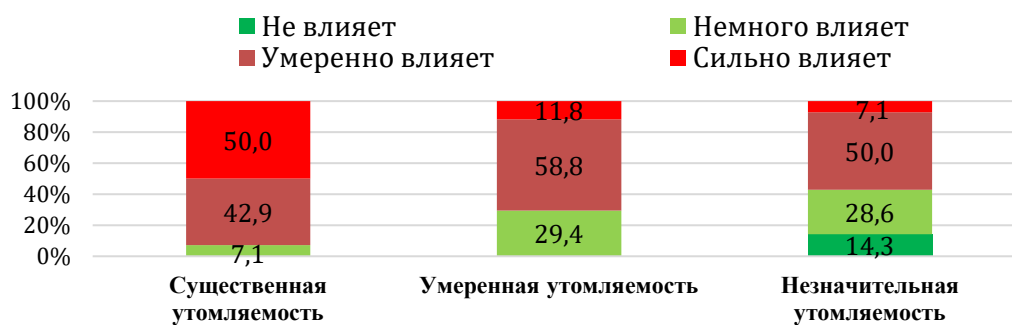


Рисунок 6. Частота выраженных симптомов в группах пациентов с ПНГ с разным уровнем утомляемости по FACIT-Fatigue

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

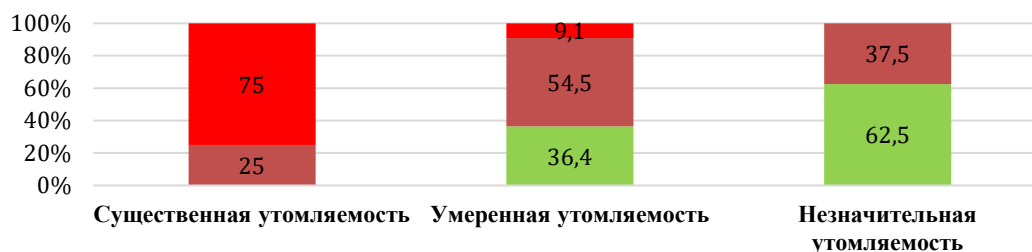


а



б

■ Не влияет ■ Немного влияет



В

■ Не влияет ■ Немного влияет ■ Умеренно влияет ■ Сильно влияет

Рисунок 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

Установлено, что в группе пациентов, 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% против 85,7%, $p = 0,002$), семейную/социальную жизнь (7,1% против 50%, $p = 0,039$) и профессиональную деятельность (0% против 75%, $p = 0,014$) в несколько раз меньше, чем в группе пациентов с существенной утомляемостью.

При анализе взаимосвязи суммарного балла FACIT-Fatigue с показателями качества жизни и интенсивностью симптомов установлена значимая корреляция с показателем состояния здоровья EQ-5D VAS ($r = 0,579$, 95%ДИ= 0,358-0,738; $p < 0,001$) и выраженностью следующих симптомов: одышки ($r = -0,516$, 95%ДИ= -0,699 – -0,268; $p < 0,001$), головной боли ($r = -0,339$, 95%ДИ= 0,566 – -0,0634; $p < 0,001$), снижения 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; $p < 0,001$), тахикардии ($r = -0,583$, 95%ДИ= -0,744 – -0,358; $p < 0,001$) и затруднения глотания ($r = -0,295$, 95%ДИ= -0,532 – -0,015; $p < 0,001$).

Дополнительно выявлена статистически значимая корреляция между суммарным баллом FACIT-Fatigue и 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 необходимости их мониторинга в разные сроки лечения. Еще один важный аспект, связанный с лечением ингибиторами компонента комплемента C5, состоит в том, что почти треть пациентов с ПНГ, несмотря на высокую эффективность данной терапии в контроле внутрисосудистого гемолиза, не достигают 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 их качества жизни. Важное преимущество данной научной работы состоит в комплексной оценке исходов, сообщаемых пациентами, с использованием как стандартизированных 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%), имели боль/дискомфорт (60%) и тревогу/депрессию (62%). Показатель состояния здоровья на основании самооценки у пациентов с ПНГ, имеющих субоптимальный ответ на терапию, существенно ниже отечественных популяционных показателей состояния здоровья по опроснику EQ-5D.

Другой использованный в данном исследовании стандартизированный опросник FACIT-Fatigue позволил охарактеризовать уровень утомляемости и связанные с ней нарушения у пациентов с ПНГ, имеющих субоптимальный ответ 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 всего числа пациентов сильную или значительную утомляемость испытывали 31%, 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. Было показано, что все пациенты испытывали хотя бы один симптом из перечня оцениваемых и в среднем пациенты отметили 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, боли в животе.

Наконец, в рамках исследования был выполнен анализ влияния заболевания на профессиональную деятельность пациентов. Известно, что значительная доля пациентов с ПНГ – лица трудоспособного возраста [1, 3]. В нашей выборке также большинство пациентов трудоспособного возраста, однако среди 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, в среднем, потерю 11% рабочего времени, 73% – ухудшение качества рабочего времени, в среднем, на 22,5%. Полученные 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 на основании данных, полученных 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, имеющих субоптимальный ответ на лечение. Следует сказать, что утомляемость является наиболее частым симптомом у пациентов с ПНГ [30, 31, 36]. Особенностью данного исследования явилось то, что его дизайн позволил не только полноценно охарактеризовать утомляемость, но и изучить ассоциацию утомляемости 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 пациентов с ПНГ, имеющих субоптимальный ответ на лечение, с целью своевременной коррекции тактики 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 клинических 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 исследованиях по изучению нерешенных проблем у пациентов с ПНГ, имеющих субоптимальный ответ на патогенетическую терапию

Полученные в рамках исследования 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 пациентов ПНГ с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию ингибиторами компонента комплемента C5, определены особенности их качества жизни, анализированы 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 показателей. Продемонстрирована информативность применения опросника FACIT-Fatigue для оценки утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь у пациентов 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.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и подготовке рукописи.

Источники финансирования

Часть работы в рамках исследования выполнена на средства гранта от компании Соби.

Этическое одобрение

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

Вклад авторов:

Концепция и дизайн: Т.И. Ионова, А.Д. Кулагин, Е.А. Лукина, В.В. Птушкин

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.

Обработка данных: Д.А. Липатова, Н.М. Порфирьева

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

ORCID авторов:

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.А. 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>
А.А. Шутылев - <https://orcid.org/0000-0003-2859-4229>
Т.П. Никитина - <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>
Д.А. Липатова - <https://orcid.org/0009-0009-0007-6105>
Н.М. Порфирьева - <https://orcid.org/0000-0003-3329-2743>
Т.И. Ионова - <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>

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):426-439. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439. [Savchenko VG, Lukina EA, Mikhaylova EA, et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gematologiya i transfuziologiya. 2022;67(3): 426–39. (In Russ.). doi: 10.35754/023457302022673426439].
2. Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании. Клиническая онкогематология. 2019; 12(1): 4–20. [Kulagin AD. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current view on a rare disease. Klinicheskaya onkogematologiya. 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):190-198. 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):341–348. doi.org/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;109:351-363. 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):1505-1514. 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):4123-4128. doi: <https://doi.org/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):1028-1037. 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;40:2752-2772. 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 VV, Kulagin AD, Lukina EA, 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. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77-84. (In Russ.)doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818]
13. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-921. doi: 10.2147/TCRM.S3334.
14. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327-2345. 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):6786-6792. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997.
16. Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., Павлов В.Н. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 193–199. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199
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):4461-4479. 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;101:251-263. 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):140-144. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144. [Kulagin AD, Lukina EA, Ptushkin VV, et al. Resolution of the Expert council “Unsolved problems of targeted therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia”. *Oncohematologia*. 2023;18(3):140-144. (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144]
21. 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 VD, Fidarova ZT, Ponomarev RV, et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Onkogematologiya*. 2024;19(1):83-91. (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91]
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/ceer-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;13:327-335. doi: 10.2147/JBM.S339660. PMID: 35747742; PMCID: PMC9211741.
25. EuroQol, Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
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, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*. 2018;21(11):1313-1321. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013. Epub 2018 May 16. PMID: 30442279.
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;8:543-553. 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;101:251-263. 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.
.3390/jcm13061703.