

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199

Экулизумаб в терапии патологии системы комплемента при пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Б.А. Бакиров¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, В.Н. Павлов¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа²АО «ГЕНЕРИУМ», Москва³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Основной функцией системы комплемента является гуморальная защита организма от действия чужеродных микроорганизмов. Она участвует в реализации иммунного ответа и является важным компонентом врожденного иммунитета, обеспечивающего быструю неспецифическую иммунологическую защиту организма. Врожденные или приобретенные недостатки системы комплемента, сопровождающиеся избыточной активацией или другими нарушениями ее активности, имеют широкий спектр клинических проявлений. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким приобретенным клональным заболеванием крови, клинически проявляющимся анемией, тромбозами, болями в груди и животе, хронической болезнью почек и недостаточностью костного мозга. Комплемент-опосредованный гемолиз вследствие отсутствия связанных с мембраной белков ингибиторов мембранного комплемента CD55 и CD59 является центральным механизмом, лежащим в основе заболевания и летальности, связанной с ПНГ. Тяжесть клинических симптомов определяет лечение, которое включает аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и патогенетическую терапию посредством ингибирования системы комплемента. Гуманизированное моноклональное анти-C5-антитело экулизумаб стало первым ингибитором комплемента, показавшего эффективность при любой опосредованной им гемолитической анемии, и сегодня является стандартом терапии для пациентов с ПНГ. Активное развитие биотехнологических методов получения новых лекарственных препаратов в России позволило начать разработку и создать первый в мире биоаналогичный препарат экулизумаба.

Ключевые слова: система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, комплемент-опосредованный гемолиз, тромбоз, антикомплемментарная терапия, экулизумаб

Бакиров Б.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 193–199.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199

Eculizumab in the treatment of complement system disorders including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

B.A. Bakirov¹, D.A. Kudlay^{2,3}, V.N. Pavlov¹¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa²AO "GENERIUM", Moscow³NRC "Institute of Immunology" of the FMBA of Russia, Moscow

The main function of the complement system is to provide humoral defence against foreign pathogens. It contributes to immune response and is a crucial component of innate immunity that provides immediate non-specific immune defence. Inherited or acquired deficiencies of the complement system associated with excessive activation or other impairments of complement activity have varied clinical manifestations. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal blood disorder that clinically manifests with anemia, thrombosis, chest and abdominal pain, chronic kidney disease and bone marrow failure. The complement-mediated hemolysis due to the lack of membrane-bound complement-regulatory proteins CD55 and CD59 is a central underlying mechanism of the disease and mortality associated with PNH. The severity of clinical symptoms determines the type of treatment which may include allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and pathogenetic treatment through the inhibition of the complement system. Eculizumab, a humanized monoclonal anti-C5 antibody, has become the first complement inhibitor to show effectiveness in treating any of complement-mediated hemolytic anemias and now serves as a standard of treatment for patients with PNH. Brisk development of biotechnological methods for the production of new drugs in Russia has enabled the initiation of drug discovery efforts and the creation of the world's first biosimilar of Eculizumab.

Key words: the complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement-mediated hemolysis, thrombosis, anticomplementary therapy, eculizumab

Bakirov B.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 193–199.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 08.05.2020

Принята к печати 18.05.2020

Контактная информация:

Бакиров Булат Ахатович,
д-р мед. наук, доцент, заведующий
кафедрой госпитальной терапии №2
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.
Адрес: 450075, Уфа, ул. Блюхера, 3
E-mail: bakirovb@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 08.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:

Bulat A. Bakirov, Dr. of Sci. (Med.),
Associate Professor, Head of Department
of Hospital Therapy №2 of Bashkir State
Medical University of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation.
Address: Russia, 450075, Ufa,
Blukhera st., 3
E-mail: bakirovb@gmail.com

Система комплемента является высококонсервативной частью врожденной иммунной системы [1]. Более 50 растворимых и мембраносвязанных белков участвуют в сложном каскаде активации/инактивации в качестве регуляторов или рецепторов [2]. Опсонизация, опосредованная фрагментами комплемента, а также рекрутирование и активация фагоцитов приводят к цитотоксической деструкции микробных патогенов. Комплемент является одним из мостиков, соединяющих системы врожденного и адаптивного иммунитета, усиливая реакцию антителообразования и поддерживая иммунологическую память. Также комплемент задействован в процессе элиминации апоптотических клеток, клеточного дебриса и иммунных комплексов [3]. Кроме того, комплемент связан с ранним эмбриональным развитием и восстановлением тканей [4]. Существует множество взаимодействий между коагуляцией, фибринолизом и системой комплемента, компоненты которых активируют друг друга [5, 6], многие болезни избыточной активации комплемента, такие как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и синдром CHAPLE, имеют клинические проявления – тромботические осложнения [7]. Комплемент активируется 3 различными ферментативными путями: классическим, альтернативным и лектиновым [1, 2]. Каждый из них приводит к расщеплению центрального компонента C3, за ним следует образование C5-конвертазы, которая инициирует образование мембраноатакующего комплекса (терминальный комплекс комплемента (C5b-9n)). Он разрушает или повреждает клетки после фиксации на них. Провоспалительные анафилатоксины C3a и C5a, высвобождаемые при активации C3 и C5, действуют как мощные хемотаксические фрагменты, привлекая иммунные клетки к участку активации. Нейтрофилы и макрофаги распознают опсонин-производные C3 (C3b, iC3b) при помощи рецепторов комплемента 1 (CD35) и 3 (CD11b/CD18) и обеспечивают их эффективное удаление фагоцитами частиц с фиксированными на них C3b и iC3b. Избыточная активация комплемента является крайне опасной, ей противостоит множество растворимых и мембраносвязанных регуляторных белков, которые предотвращают комплемент-опосредованный лизис [8].

Довольно широкий спектр клинических проявлений связан либо с недостатками системы комплемента, либо с избыточно активированной и/или нерегулируемой системой комплемента [9–11]. Недостатки комплемента могут быть как первичными (наследственными), так и приобретенными [12, 13].

Тип наследования патологий системы комплемента обычно аутосомно-рецессивный (исключение:

дефицит пропердина X-связанный), и гетерозиготные носители обычно не имеют клинических проявлений [14]. Полные дефекты описаны практически для всех белков комплемента, за исключением сывороточной карбоксипептидазы N. Вторичный недостаток комплемента чаще всего является следствием потребления, вызванного воспалением, синтезом инактивирующих аутоантител (например, к C1q, C1-INH или фактору H), снижения синтеза и/или увеличения катаболизма или синдромов, связанных с потерей белка. Дефицит комплемента составляет приблизительно 5% от всех первичных иммунодефицитов, как показано в последних данных реестра Европейского общества иммунодефицитов (ESID), но может быть и значительно выше, как показали последние исследования [13, 15]. Дефицит белков комплемента значительно чаще встречается у людей с конкретными заболеваниями: до 30% пациентов с системной красной волчанкой и до 20% больных, страдающих диссеминированной менингококковой инфекцией, имеют ранее существовавший дефицит комплемента. Фенотипы дефицита комплемента варьируют от отсутствия клинических симптомов до тяжелых проявлений, отчасти угрожающих жизни инфекционными и аутоиммунными расстройствами [16].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ПНГ является редким приобретенным клональным заболеванием крови, клинически проявляемым гемолитической анемией, тромбозами, болями в груди и животе, хронической болезнью почек и той или иной степенью костномозговой недостаточности [17, 18]. Заболеваемость составляет около 1–1,5 случая на 1 млн человек во всем мире, в основном встречается у людей в возрасте от 30 до 59 лет [19]. Комплемент-опосредованный гемолиз является центральным механизмом, лежащим в основе заболевания и летальности, связанной с ПНГ [17]. Тромбоз, возникающий у 40% пациентов, является ведущей причиной смерти при данном заболевании [20] и часто вовлекает печеночные вены (синдром Бадда-Киари), кавернозные синусы, центральную нервную систему и брыжеечные вены [21, 22].

ПНГ является следствием соматических мутаций в X-сцепленном гене фосфатидилинозитол гликана класса A (ген *PIG-A*) одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых клеток. Ген *PIG-A* участвует в биосинтезе гликозилфосфатидилинозитольного якоря – структуры, необходимой для прикрепления к мембране клеток целого ряда молекул, включая ингибиторы мембраноатакующих комплексов CD55 и CD59 [23]. Отсутствие этих связанных с мембраной белков, в частности CD55 и CD59, нарушает регуляцию системы комплемента, что приводит к выраженному хроническому с пери-

одическими резкими приступами (пароксизмами) внутрисосудистому комплемент-опосредованному гемолизу. Ингибирование образования мембрано-атакующего комплекса с помощью анти-С5-анти-тела экулизумаба или недавно одобренного FDA равулизумаба [24] является единственным патогенетическим методом лечения ПНГ, эффективно купирующим внутрисосудистый, но не внутриклеточный гемолиз, опосредованный С3b, вследствие чего у 25% реципиентов экулизумаба сохраняется та или иная степень анемии [25].

Клиническая картина у пациентов с ПНГ может быть представлена анемией на фоне внутрисосудистого гемолиза, как правило, с высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), иногда приводящим к гемоглобинурии [26]. Большое число пациентов также страдают артериальными и венозными тромбозами, проявляющимися в нетипичных локализациях, а именно в мозговом бассейне и брюшной полости, но могут встречаться и в типичных местах. Печеночные и другие венозные тромбозы диагностируют более чем в 35% случаев описанных тромботических эпизодов. Тромбоэмболические осложнения являются основной и непосредственной причиной смерти у пациентов с ПНГ, насчитывающие 40–67% летальных исходов. Профилактическое назначение варфарина является недостаточным, и было показано, что тромботические эпизоды выявляются примерно в 10 случаях на 100 пациентов в год [27, 28]. Усталость является типичным симптомом, в большинстве случаев имеет место слабость гладкой мускулатуры с проявлениями в виде желудочно-кишечных спазмов, дисфагии, гипертонии и эректильной дисфункции [26, 29]. Боли в животе могут быть вызваны ишемией и тромбозами мезентериальных сосудов, часто выявляются осложнения в виде легочной гипертензии, а также возможно развитие почечной недостаточности [29, 30].

Предполагается различие в клинических проявлениях ПНГ у различных рас. Целью группы исследователей под руководством М. Sakurai было выяснить, отличаются ли клинические характеристики пациентов с данным заболеванием в Международном реестре ПНГ по этническому происхождению. В исследование были включены наивные пациенты, которые имели величину клона ПНГ $\geq 1\%$. Всего были включены 1793 пациента, которые разделены на 2 группы: азиатскую ($n = 246$) и неазиатскую ($n = 1547$). Азиатская когорта была поделена на азиатов в азиатской когорте ($n = 202$) и азиатов в неазиатской когорте ($n = 44$), в зависимости от региона проживания. Азиатская когорта имела значительно выше размер клона ПНГ в гранулоцитах, более высокий уровень ЛДГ и более низкий уровень гемоглобина. Однако частота клинических

проявлений, включая боли в животе и спине, легкое кровотечение, усталость и головную боль, в начале исследования была значительно ниже в азиатской когорте. Доля пациентов с эпизодами тромбоэмболии была значительно ниже в азиатской, чем в неазиатской когорте (3,6% против 8,9%, $p < 0,01$); однако не было никакой разницы между азиатами в Азии и азиатами в неазиатских странах (3,3% против 4,9%, $p = 0,61$). Данные результаты показывают, что генетические факторы могут иметь более важное значение в развитии тромбоэмболических осложнений, чем факторы образа жизни у пациентов с ПНГ [31].

Роль терапии ингибиторами комплемента

До появления эффективной терапии, направленной на блокирование системы комплемента, лечение ПНГ в основном состояло из гемотрансфузий и антикоагулянтной терапии. Некоторые молодые пациенты с тяжелым течением заболевания получали аллогенную трансплантацию костного мозга (ТКМ), которая могла приводить к полному излечению, но была сопряжена с высоким риском летальных исходов [32]. У пациентов с ПНГ, не получающих патогенетическую терапию, прогноз неблагоприятный, так как любой эпизод тромботического события увеличивает риск ранней смерти [26–28, 33].

Гуманизированное моноклональное анти-С5-антитело экулизумаб стало первым ингибитором комплемента, показавшим эффективность при любой опосредованной комплементом гемолитической анемии, и сегодня является стандартом терапии для пациентов с ПНГ. Препарат обычно дается в нагрузочной дозе 600 мг/нед в течение 4 нед, затем 900 мг на 5-й неделе и далее по 900 мг каждые 2 нед. Во II фазе исследования было показано существенное улучшение гемолитической анемии и снижение показаний к гемотрансфузиям [34]. Было установлено, что эффект сохраняется, и результаты были подтверждены большим рандомизированным контролируемым исследованием с последующим дополнительным исследованием [35, 36]. Последующие работы также продемонстрировали улучшение показателей качества жизни, а также резкое снижение риска развития тромботических осложнений, легочной гипертензии и почечной недостаточности. Документально подтверждено увеличение выживаемости, которое приблизилось к нормальной продолжительности жизни в сопоставимой по возрасту популяции [33]. Также у беременных женщин с ПНГ терапия экулизумабом была безопасной с существенным улучшением результатов при беременности с очень высоким риском [37]. У беременных, получавших экулизумаб, не были проведены исследования фармакокинетики. Различные публикации и клинические случаи описывают применение экулиз-

умаба у беременных с ПНГ и аГУС [38–41]. R. Kelly и соавт. сообщают о применении терапевтической дозы экулизумаба у 2 пациентов с ПНГ без выявления препарата в пуповинной крови и грудном молоке [42]. Кроме того, A. Servais и соавт. описали 5 случаев беременности у 3 пациенток с аГУС, получавших экулизумаб, и аналогично в пуповинной и неонатальной крови препарат не был обнаружен. Однако у 2 пациенток доза экулизумаба была увеличена до 1800 мг каждые 2 нед для ингибирования системы комплемента. У обеих пациенток были признаки частичного подавления комплемента в I триместре [43]. В отличие от ранее указанных исследований в группе из 61 беременной пациентки с ПНГ в 35% образцах пуповинной крови концентрации экулизумаба были обнаружены в диапазоне от 11,8 до 21,2 мкг/мл в отличие от образцов грудного молока, где препарат не был обнаружен. Кроме того, факт беременности был связан с более низкими и даже неадекватными уровнями экулизумаба. Из 61 обследованной пациентки половина нуждались в повышении дозы экулизумаба [44].

Терапия экулизумабом, как правило, хорошо переносится пациентами, за исключением возможного риска инфицирования менингококковой инфекцией. В проспективном исследовании, посвященном применению экулизумаба, а также в клинической практике пациенты прививаются против *Neisseria meningitidis*, а в некоторых странах проводится антибиотикопрофилактика (феноксиметилпенициллин). Несмотря на это, в очень редких случаях зафиксированы эпизоды менингококковой инфекции [45]. Имеются и другие сложности, связанные с терапией экулизумабом при ПНГ. Во-первых, индивидуальные колебания периода полувыведения *in vivo* могут вызывать у некоторых пациентов явления прорывного гемолиза за несколько дней до проведения очередной инфузии препарата. У пациентов с подобной проблемой этого можно избежать увеличением дозы экулизумаба до 1200 мг или выше. Во-вторых, для некоторых пациентов относительно частые инфузии (каждые 2 нед) могут снижать качество жизни. Эти 2 недостатка пытаются устранить разработкой ингибиторов C5 второго поколения [46]. В-третьих, гемолиз может не полностью устраняться экулизумабом, результатом чего является резидуальная гемолитическая анемия у большинства пациентов, при которой отмечается меньшая потребность в гемотрансфузиях. Данная проблема объясняется внесосудистым гемолизом путем фагоцитоза C3-опсонизированных эритроцитов, который является второстепенным путем гемолиза C5-ингибитора у пациентов с ПНГ, но вызван блокированием терминального пути комплемента [47, 48]. Имеются данные, что эта проблема может быть решена путем

ингибирования комплемента на уровне альтернативного пути. В-четвертых, экулизумаб неэффективен у пациентов с полиморфизмом p.Arg885His гена C5 [49].

Открытое нерандомизированное проспективное исследование показало эффективность ингибирования C5-компонента комплемента с помощью экулизумаба при холодовой агглютининовой болезни [50]. Однако, хотя внутрисосудистый гемолиз был значительно ниже и большинство пациентов стали трансфузионнонезависимыми, отмечено незначительное повышение уровня гемоглобина без значительного улучшения показателей качества жизни. Это можно объяснить преобладанием опосредованной C3b-опсонизации внесосудистого гемолиза, который не вовлечен в терминальный патологический путь комплемента [50, 51]. Очевидно, что C5-компонент не является оптимальной целью модуляции системы комплемента при холодовой агглютининовой болезни, хотя значительный эффект был выявлен у пациентов с выраженными проявлениями заболевания [52, 53] и показано применение в качестве профилактики обострения сердечно-сосудистой недостаточности при операциях на сердце [54].

ТКМ остается единственным способом лечения от ПНГ [55, 56], однако применение данного метода ограничено частотой летальных исходов, связанных с данным видом терапии. ТКМ является основным вариантом лечения пациентов с апластической анемией в сочетании с ПНГ, однако применяется даже у пациентов с классической формой ПНГ. Действительно, результаты у пациентов, перенесших аллогенную ТКМ по поводу классической формы ПНГ, показали высокую долгосрочную выживаемость до 80–90% [55]. ТКМ остается оптимальным вариантом терапии гемолитической ПНГ для пациентов, которые не имеют доступа к лечению экулизумабом, преимущественно в развивающихся странах. Действительно, для развивающихся стран цена на экулизумаб очень высока и серьезно ограничивает его применение [57]. Поскольку стоимость этого метода лечения может быть эквивалентна стоимости 3–4 мес терапии экулизумабом, ТКМ может быть не только клинически приемлемым, но даже экономически эффективным методом терапии. Кроме того, ТКМ может рассматриваться даже там, где экулизумаб полностью доступен, в случае отсутствия гематологического ответа на терапию. Однако отсутствие ответа на проводимую терапию встречается редко, и даже в случае незначительного гематологического эффекта терапия экулизумабом сохраняет очевидные клинические преимущества, что оказывает значительное влияние на долгосрочную выживаемость [58]. Таким

образом, ТКМ не рекомендуется для большинства пациентов с ПНГ с неудовлетворительным гематологическим ответом, и для этих состояний новые молекулы ингибиторов комплемента представляют собой альтернативу ТКМ.

Активное развитие биотехнологических методов получения новых лекарственных препаратов в России позволило начать разработку биоаналога экулизумаба [59]. Необходимость разработки биоаналогов орфанных препаратов абсолютно очевидна, поскольку стоимость оригинальных препаратов, как правило, разорительна для бюджета здравоохранения.

В России был разработан и в 2019 г. зарегистрирован препарат Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»), являющийся первым биоаналогом ингибитора C5-комплемента экулизумаба. Группой исследователей проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности биоаналогичного препарата с оригинальным. В исследование были включены 32 пациента с ПНГ, разделенные на 2 группы (16 получили терапию Элизарией и 16 – Солирисом). Наивные пациенты с уровнем ЛДГ выше верхней границы нормы в 1,5 раза получали лечение согласно стандартной схеме назначения экулизумаба – индукцию терапии по 600 мг/нед в течение 4 нед с последующим переходом на 900 мг каждые 2 нед. Пациенты, получавшие терапию оригинальным препаратом экулизумаба, продолжали получать его в стандартной дозе 900 мг каждые 2 нед. Длительность терапии составляла 26 нед. Оценка эффективности терапии проводилась на основании уровней ЛДГ и гемоглобина, явлений прорывного гемолиза и трансфузионной зависимости. Препарат Элизария показал сопоставимую с оригинальным препаратом эффективность, безопасность, иммуногенность, показатели фармакокинетики и фармакодинамики в лечении пациентов с ПНГ [60].

Дальнейшее клиническое применение российского экулизумаба в рутинной клинической практике продемонстрировало его эффективность также у больных аГУС в различных возрастных группах [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая разработка экулизумаба для лечения ПНГ, а затем и других заболеваний была уникальным опытом с точки зрения как научного, так и финансового успеха. Этот растущий интерес в области терапии комплемент-опосредованных заболеваний способствовал появлению доклинических и клинических программ для разработки новых антикомплементарных агентов. Разработка и внедрение в клиническую практику первого биоаналога экулизумаба сделала лечение ПНГ более доступным в России, что позволило повысить обеспеченность пациентов препаратом и улучшить качество их жизни.

Область изучения патологии системы комплемента достаточно обширна, и точки приложения новых молекул еще не до конца изучены. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в ближайшие годы позволят получить новые данные в изучении патогенеза нарушений системы комплемента и разработать новые эффективные и безопасные препараты с антикомплементарным механизмом действия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Кудлай Д.А. является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID

Bakirov B.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Pavlov V.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Литература

1. Merle N.S., Church S.E., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L.T. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol* 2015; 6: 262.
2. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11: 785–97.
3. Flierman R., Daha M.R. The clearance of apoptotic cells by complement. *Immunobiology* 2007; 212: 363–70.
4. Mastellos D.C., Deangelis R.A., Lambris J.D. Complement-triggered pathways orchestrate regenerative responses throughout phylogenesis. *Semin Immunol* 2013; 25: 29–38.
5. Foley J.H. Examining coagulation-complement crosstalk: complement activation and thrombosis. *Thromb Res* 2016; 141 (Suppl 2): S50–4.
6. Oikonomopoulou K., Ricklin D., Ward P.A., Lambris J.D. Interactions between coagulation and complement—their role in inflammation. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 151–65.
7. Baines A.C., Brodsky R.A. Complementopathies. *Blood Rev* 2017; 31: 213–23.
8. Zipfel P.F., Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 729–40.
9. Hajishengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol* 2017; 18: 1288–98.

10. Ricklin D., Barratt-Due A., Mollnes T.E. Complement in clinical medicine: clinical trials, case reports and therapy monitoring. *Mol Immunol* 2017; 89: 10–21.
11. Thurman J.M., Holers V.M. The central role of the alternative complement pathway in human disease. *J Immunol* 2006; 176: 1305–10.
12. Figueroa J.E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359–95.
13. Grumach A.S., Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014; 61: 110–7.
14. Botto M., Kirschfink M., Macor P., Pickering M.C., Wurzner R., Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009; 46: 2774–83.
15. Blazina S., Debeljak M., Kosnik M., Simcic S., Stopinsek S., Markelj G., et al. Functional complement analysis can predict genetic testing results and long-term outcome in patients with complement deficiencies. *Front Immunol* 2018; 9: 500.
16. De Cordoba S.R. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology* 2016; 221: 709–14.
17. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124: 2804–11.
18. Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17028.
19. Socie G., Schrezenmeier H., Muus P., Lisukov I., Roth A., Kulasekararaj A., et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J* 2016; 46: 1044–53.
20. Pu J.J., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci* 2011; 4: 219–24.
21. Weitz I.C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 315–21.
22. Ziakas P.D., Poulou L.S., Rokas G.I., Bartzoudis D., Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Hemost* 2007; 5: 642–5.
23. Kinoshita T. Congenital defects in the expression of the glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory proteins CD59 and decay-accelerating factor. *Semin Hematol* 2018; 55: 136–40.
24. McKeage K., Ravulizumab: first global approval. *Drugs* 2019; 79: 347–52.
25. Notaro R., Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: mechanism and clinical implications. *Semin Hematol* 2018; 55: 130–5.
26. Fukuzawa T., Sampeiz Z., Haraya K., Ruike Y., Shida-Kawazoe M., Shimizu Y., et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep* 2017; 7: 1080. DOI: 10.1038/s41598-017-01087-7
27. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121: 4985–96; quiz 5105.
28. Hillmen P., Muus P., Duhrsen U., Risitano A.M., Schubert J., Luzzatto L., et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110: 4123–8.
29. Hill A., Rother R.P., Wang X., Morris S.M.Jr, Quinn-Senger K., Kelly R., et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010; 149: 414–25.
30. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A., Hill A., Rother R.P., et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010; 85: 553–9.
31. Sakurai M., Jang J.H., Chou W.C., Kim J.S., Wilson A., Nishimura J.I., et al. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2019; 110 (4): 411–8.
32. Saso R., Marsh J., Cevreska L., Gale R.P., Rowlings P.A., Passweg J.R., et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999; 104: 392–6.
33. Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M., Brooksbank G.L., Richards S.J., Cullen M., et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117: 6786–92.
34. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C., Elebute M., Bombara M.P., Petro B.E., et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552–9.
35. Hill A., Hillmen P., Richards S.J., Elebute D., Marsh J.C., Chan J., et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 2559–65.
36. Hillmen P., Young N.S., Schubert J., Brodsky R.A., Socie G., Muus P., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233–43.
37. Kelly R., Arnold L., Richards S., Hill A., Bomken C., Hanley J., et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010; 149 (3): 446–50.
38. Hill A., Windyga J., Robak T., Hellman A., Kulasekararaj A., Weston-Davies W., et al. Results of COBALT, a phase II clinical trial of coversin in PNH. *HemaSphere* 2018; 2: 109.
39. Gately R., San A., Kurtkoti J., Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22 (Suppl 1): 32–5.
40. Sharma R., Keyzner A., Liu J., Bradley T., Allen S.L. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep* 2015; 4 (1): 36–8.
41. Vekemans M.C., Lambert C., Ferrant A., Saussoy P., Havelange V., Debieve F., et al. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long-term eculizumab. *Blood Coagul Fibrinol* 2015; 26 (4): 464–6.
42. Kelly R., Arnold L., Richards S., Hill A., Bomken C., Hanley J., et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010; 149 (3): 446–50.
43. Servais A., Devillard N., Fremaux-Bacchi V., Hummel A., Salomon L., Contin-Bordes C., et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (12): 2122–30.
44. Kelly R.J., Hochsmann B., Szer J., Kulasekararaj A., de Guibert S., Roth A., et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015; 373 (11): 1032–9.
45. Socie G., Caby-Tosi M.P., Marantz J.L., Cole A., Bedrosian C.L., Gasteyger C., et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 2019; 185: 297–310.
46. Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T., Langemeijer S., Wells R., Gonzalez-Fernandez F.A., et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133: 540–9.
47. Risitano A.M., Notaro R., Marando L., Serio B., Ranaldi D., Seneca E., et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab.

- Blood 2009; 113: 4094–100. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189944
48. Hill A., Rother R.P., Arnold L., Kelly R., Cullen M.J., Richards S.J., Hillmen P., et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010; 95: 567–73.
 49. CONSERVE: Coversin Long Term Safety and Efficacy Surveillance Study. EU Clinical Trials Register. Available online at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016--004129-18>.
 50. Roth A., Bommer M., Hüttmann A., Herich-Terhürne D., Kuklik N., Rekowski J., et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2018; 2: 2543–9.
 51. Berentsen S. Cold agglutinins: fending off the attack. *Blood* 2019; 133: 885–6.
 52. Makishima K., Obara N., Ishitsuka K., Sukegawa S., Suma S., Kiyoki Y., et al. High efficacy of eculizumab treatment for fulminant hemolytic anemia in primary cold agglutinin disease. *Ann Hematol* 2019; 98 (4): 1031–2. DOI: 10.1007/s00277-018-3521-4.
 53. Röth A., Hüttmann A., Rother R.P., Dührsen U., Philipp T. Longterm efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood* 2009; 113: 3885–6.
 54. Lambris J., Reis E., Berger N., Lang M.H., Nilsson B., Smith R., et al. An update on the clinical development of compstatin (AMY-101). In: 11th International Conference on Complement Therapeutics. Chania; 2018: 142.
 55. Peffault de Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D., de Souza C.A., Vigouroux S., et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97: 1666–73. DOI: 10.3324/haematol.2012.062828
 56. Marotta S., Pagliuca S., Risitano A.M. Hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current evidence and recommendations. *Expert Rev Hematol* 2014; 7: 775–89. DOI: 10.1586/17474086.2014.967678
 57. Luzzatto L., Hyry H.I., Schieppati A., Costa E., Simoens S., Schaefer F., et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 2018; 392: 791–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31069-9
 58. Loschi M., Porcher R., Barraco F., Terriou L., Mohty M., de Guibert S., et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol* 2016; 91: 366–70. DOI: 10.1002/ajh.24278
 59. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014; 1: 21–36.
 60. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 3748. DOI: 10.1182/blood-2019-125693
 61. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2019; 98 (5): 225–9.
 62. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal* 2020; 8 (2): 37–40.