

УДК 616.155.16-039.31-07

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.4.348794>

О.Г. Зінов'єва¹,
 О.С. Трушенко^{2*},
 Г.В. Усенко¹,
 О.С. Агафонова¹,
 І.О. Селіна¹,
 І.В. Сидоренко¹,
 М.Д. Кушнір¹,
 Н.О. Бут¹,
 І.Г. Куслій¹

ПАРОКСИЗМАЛЬНА НІЧНА ГЕМОГЛОБІНУРІЯ: КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ТА ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ

КНП "Міська клінічна лікарня № 4" Дніпровської міської ради¹
 вул. Ближня, 31, Дніпро, 49000, Україна
 Європейський медичний університет²
 вул. академіка Георгія Дзяка, 3, Дніпро, 49005, Україна
 Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital No. 4" of the Dnipro City Council¹
 Blizhnia str., 31, Dnipro, 49000, Ukraine
 European Medical University²
 Academician Georgiia Dziaka str., 3, Dnipro, 49005, Ukraine
 *e-mail: alexander.trushenko@yahoo.com.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2025. Т. 30, № 4. С. 87-92

Cited: *Medicni perspektivi*. 2025;30(4):87-92

Ключові слова: пароксизмальна нічна гемоглобінурія, анемія, гематурія, гемоліз, мієлодиспластичний синдром
Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anemia, hematuria, hemolysis, myelodysplastic syndrome

Реферат. Пароксизмальна нічна гемоглобінурія: клінічні випадки та труднощі діагностики. Зінов'єва О.Г., Трушенко О.С., Усенко Г.В., Агафонова О.С., Селіна І.О., Сидоренко І.В., Кушнір М.Д., Бут Н.О., Куслій І.Г. Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) є рідкісним гематологічним захворюванням, що виникає внаслідок мутації в гені PIGA. Основними клінічними проявами є гемолітична анемія, ознаки порушення функції кісткового мозку та наявність тромбозів, особливо нетипових локалізацій. Класифікують ПНГ за 3 типами: класична, на тлі іншого захворювання крові та субклінічна. Встановлення діагнозу ПНГ може бути непростим завданням у зв'язку з наявністю клінічних ознак, які характерні також для гемолітичної та апластичної анемії, нефротичного синдрому тощо, що зумовлює збільшення часу до отримання пацієнтом відповідного лікування. Авторами публікації проведено загальний огляд літературних даних та аналіз клінічних випадків ПНГ з метою підвищення обізнаності фахівців різного профілю в діагностиці рідкісних захворювань на прикладі ПНГ. У статті наведено 3 клінічні випадки різних варіантів ПНГ. Пацієнт А. не був остаточно обстежений та не отримував повноцінного лікування протягом 10 років, у нього попередньо було діагностовано апластичну анемію, мієлодиспластичний синдром, мезангіальний гломерулонефрит, отримував імуносупресивну терапію з частковим ефектом. За даними імуноцитологічного дослідження виявлено ПНГ-клон, що становить серед еритроцитів 64,80%, серед моноцитів – 94,73%, серед нейтрофілів – 97,82% клітин. Ретикулоцити становили 60%, рівень лактатдегідрогенази 1630 Од/л, епізодів тромбозу не було. Пацієнтка Г. спостерігалася з діагнозом «мієлодиспластичний синдром»: рефрактерна анемія протягом 4-х років, була дообстежена на ПНГ після втрати ефекту від терапії еритропоєтином та виникнення проявів гемолізу, що стали більш виражені протягом останнього року. Виявлено ПНГ-клон, що становить серед еритроцитів 17,83%, серед моноцитів – 96,72%, серед нейтрофілів – 96,28% клітин. Ретикулоцити становили 127%, рівень білірубину – 28,74 ммоль/л, рівень лактатдегідрогенази – 1081,50 Од/л. Пацієнтка М. хворіє протягом кількох місяців з вираженим цитопенічним синдромом, за даними трепанобіопсії кісткового мозку – гіпоклітинний кістковий мозок. За даними імуноцитологічного дослідження виявлено редукцію CD55 та C59, що відповідає ПНГ, а також імуноцитологічні ознаки мієлодиспластичного синдрому. Остаточним підтвердженням діагнозу ПНГ були дані молекулярно-генетичного дослідження: виявлено мутацію в гені PIGA. Рівень ретикулоцитів у цієї пацієнтки становив 17%, рівень білірубину – 13,3 ммоль/л, рівень лактатдегідрогенази – 232,2 Од/л, епізодів тромбозу не було. Пацієнти А. та Г. можуть бути віднесені до групи пацієнтів, що мають ПНГ 2 типу. Пацієнтка М. може бути віднесена до групи пацієнтів з ПНГ 3 типу у зв'язку з відсутністю ознак гемолізу та тромбозів за наявності мутації в гені PIGA на тлі МДС. Наведені випадки ПНГ демонструють наявні проблеми діагностики цього рідкісного захворювання. Варіабельність клінічних проявів, недостатність специфічних діагностичних критеріїв призводить до запізненого встановлення правильного діагнозу і, як наслідок, невчасного лікування.

Abstract. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical cases and diagnostic difficulties. Zinoveva O.G., Trushenko O.S., Usenko G.V., Agafonova O.S., Selina I.O., Sydorenko I.V., Kushnir M.D., But N.O., Kusliy I.G. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare hematologic disorder caused by the PIGA gene mutation. The major clinical manifestations include hemolytic anemia, signs of bone marrow dysfunction, and the presence of thrombosis, especially in atypical locations. PNH is classified by 3 types: classical, on the background of another blood disease, and subclinical. Making the diagnosis of PNH can be a difficult task due to the presence of clinical signs that are also characteristic of hemolytic and aplastic anemias, nephrotic syndrome, etc., which prolongs the time until the patient receives the appropriate treatment. The authors of the publication conducted a general review of the literature and an analysis of clinical cases of PNH in order to increase the awareness of specialists of various profiles in the diagnostics of rare diseases using the example of PNH. The article presents 3 clinical cases of different types of PNH. Patient A. was not finally examined and did not receive full treatment for 10 years, he was previously diagnosed with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, mesangial glomerulonephritis, received immunosuppressive therapy with partial effect. According to the data of the immunocytological study, the PNH clone was found, which made up 64.80% of erythrocytes, 94.73% of monocytes, and 97.82% of neutrophils. Reticulocytes made up 60%, lactate dehydrogenase level was 1630 Units/L, there were no episodes of thrombosis. Patient G. was observed with a diagnosis of myelodysplastic syndrome: refractory anemia for 4 years, was examined for PNH after the loss of effect of erythropoietin therapy and the appearance of manifestations of hemolysis, which became more significant during the last year. A PNH clone was detected, which made up 17.83% of erythrocytes, 96.72% of monocytes, and 96.28% of neutrophils. Reticulocytes made up 127%, bilirubin level – 28.74 mmol/l, lactate dehydrogenase – 1081.5 Units/L. Patient M. has been ill for several months with a pronounced cytopenic syndrome, and according to the bone marrow trepanobiopsy the hypocellular bone marrow was found out. According to the data of the immunocytological study, a reduction of CD55 and C59 expression was found out, which corresponds to PNH, as well as immunocytological signs of myelodysplastic syndrome. The final diagnosis of PNH was confirmed by molecular genetic study: a mutation in the PIGA gene was detected. The level of reticulocytes in this patient was 17%, the level of bilirubin was 13.3 mmol/l, the level of lactate dehydrogenase was 232.2 Units/L, and there were no episodes of thrombosis. **Conclusions.** Patients A. and G. can be classified as patients with type 2 PNH. Patient M. can be classified as a patient with type 3 PNH due to the absence of signs of hemolysis and thrombosis in the presence of mutation in the PIGA gene on the background of MDS. The presented cases of PNH demonstrate the existing problems of diagnosing this rare disease. The variability of clinical manifestations, the lack of specific diagnostic criteria leads to late establishment of the correct diagnosis and, as a result, untimely treatment.

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) належить до рідкісних гематологічних захворювань, що виникає внаслідок набутої клональної мутації у створових гемопоетичних клітинах кісткового мозку та характеризується внутрішньосудинним гемолізом, порушенням функції кісткового мозку, схильністю до тромбоемболізації [1, 2, 3]. Захворюваність на ПНГ, за різними даними, становить від 1-2 пацієнтів на 1 млн людей [2], поширеність – 15,9 пацієнтів на 1 млн людей [4].

В основі захворювання лежить мутація в гені PIGA, який бере участь у біосинтезі фосфатидилінозитолу, що є якірним протеїном, унаслідок чого виникає дефіцит регуляторних білків комплексу CD55 (фактор прискорення розпаду) і CD59 (мембранний інгібітор реактивного лізису) [2, 5]. Ці процеси лежать в основі Кумбс-негативного гемолізу, коли активується комплемент-опосередкований класичний шлях пошкодження через формування комплексу антиген-антитіло [6, 7].

Клінічні прояви ПНГ включають гемоліз із потемнінням сечі, апластичну анемію, тромбоемболічні ускладнення [8], підвищення рівня ретикулоцитів, лактатдегідрогенази (ЛДГ), білірубину тощо [9, 10]. Деякі дослідники пропонують застосування таких діагностичних критеріїв ПНГ,

як цитопенія, апластична анемія, мієлодисплазія, Кумбс-негативний гемоліз, гемоглобінурія (позитивний тест на гемоглобінурію при відсутності еритроцитів) та наявність тромбозів, особливо нетипових локалізацій, проте не всі критерії обов'язково наявні в кожного пацієнта [8].

ПНГ прийнято класифікувати за 3-ма варіантами (типами) [11, 12]:

1. Класична ПНГ, яка включає ознаки гемолізу без ознак порушення функції кісткового мозку.

2. ПНГ на тлі інших захворювань крові (такі як мієлодиспластичний синдром (МДС) та апластична анемія).

3. Субклінічна ПНГ, яка немає клінічних ознак гемолізу або тромбозу та наявна в пацієнтів з іншими захворюваннями кісткового мозку.

Донедавна лікування будь-якого варіанта ПНГ полягало в проведенні симптоматичної терапії у вигляді гемотрансфузії еритроцитарної маси, застосування препаратів заліза, анаболічних гормональних препаратів, антикоагулянтів та дезінтоксикаційної терапії. Після встановлення діагнозу та при проведенні симптоматичного лікування тривалість життя таких пацієнтів становить 10-20 років.

До специфічного лікування будь-якого варіанта ПНГ відноситься призначення моноклональних

антитіл, що пригнічують активність компонента системи комплементу C5 (екулізумаб), що є дуже дорогим (вартість становить понад 400000\$ на рік). Іншим варіантом лікування є алогенна трансплантація кісткового мозку, яка має відповідні обмеження застосування через великий ризик ускладнень [1, 13, 14].

Ураховуючи той факт, що ПНГ належить до рідкісних захворювань системи крові, його якісна діагностика вимагає застосування низки специфічних клініко-лабораторних методів. До того ж, через те, що захворювання має варіабельні клінічні прояви, шлях пацієнта з моменту звернення до сімейного лікаря до прийому профільного лікаря може бути достатньо довгим.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Авторами публікації проведено загальний огляд літературних даних та аналіз клінічних випадків ПНГ з метою підвищення обізнаності фахівців різного профілю в діагностиці рідкісних захворювань на прикладі ПНГ.

У статті наведено 3 клінічні випадки ПНГ, 2 з яких було діагностовано через тривалий час після маніфестації захворювання та класифіковано відповідно до міжнародного консенсусу щодо ПНГ. Ці клінічні випадки виявлені на базі клініки протягом останнього року. Публікація результатів проведеного аналізу клінічних випадків погоджена Комісією з питань етики (протокол № 21 від 31.10.2024 р.) при Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради (КНП «МКЛ № 4» ДМР).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічний випадок 1

Пацієнт А., 1974 р. н., звернувся на консультацію до лікаря-гематолога зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, темну сечу. У загальному аналізі крові: гемоглобін – 50 г/л, еритроцити – $1,86 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 206×10^9 /л, лейкоцити – $3,99 \times 10^9$ /л, феритин – 13,54 мкг/мл.

З анамнезу: спостерігався лікарем-гематологом з 2013 року з діагнозом «апластична анемія». За даними мієлограми після проведеної трепанобіопсії кісткового мозку: малоклітинний кістковий мозок, у міжбалкових просторах жирова тканина, поодинокі острівці гемопоетичної тканини з одиничними клітинами еритроїдного та мієлоїдного рядів, мегакаріоцити відсутні.

У 2014 році отримав курс лікування тимоглобуліном: ефект від лікування позитивний, далі приймав циклоспорин А у дозі 350 мг/добу з позитивним ефектом у вигляді підвищення гемоглобіну.

Через погіршення стану (анемія, тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія) пацієнтові у

2016 році було виконано повторну трепанобіопсію кісткового мозку, за даними якої встановлено, що морфологічні зміни найбільше відповідають МДС, рефрактерній анемії. За результатами біохімічного аналізу рівень загального білірубіну становив 34 мкмоль/л. У зв'язку з цим пацієнта було обстежено на наявність антитіл до вірусів гепатиту В і С (не виявлено). Також при обстеженні було виявлено помірне підвищення титру антинуклеарних антитіл (1:320), на підставі чого було запідозрено системний червоний вовчак.

На початку 2020 року відбулося чергове погіршення стану пацієнта, а саме: з'явилися скарги на наявність крові в сечі, підвищення рівня загального білірубіну до 51 мкмоль/л, зниження рівня гемоглобіну до 80 г/л. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) нирок було виявлено сольовий діатез. При лабораторному обстеженні рівень антинуклеарних антитіл становив 1:100, у сироватці крові виявлено мієлопероксидазу та протеїназу 3; антитіла до базальної мембрани клубочків нирок (IgG) не виявлено. В аналізі сечі за Нечипоренком: лейкоцити – 2000, еритроцити – 8000; за даними загального аналізу сечі: виявлено гемоглобін, рівень білка становив 4,0 г/л. Пацієнту було встановлено діагноз: гемолітична анемія, нефротичний синдром. Також розглядалися такі попередні діагнози, як системний червоний вовчак, вторинний амілоїдоз, мікроскопічний поліангіт, гемолітико-уремічний синдром. Пацієнт отримав курс цитостатичного лікування циклофосфамідом та метилпреднізолоном.

У грудні 2020 у пацієнта за даними гістологічного дослідження (біопсія нирки) виявлено мезангіопрولیферативний гломерулонефрит з переважанням депозитів IgA, наявністю IgM. При цьому попередніми профільними спеціалістами не було встановлено зв'язку анемії з патологією нирок.

Загалом з 2014 року пацієнту було встановлено безліч діагнозів відповідно до клінічних проявів захворювання, а саме: поліорганне ураження, гемолітична анемія, нефротичний синдром, системний червоний вовчак, вторинний амілоїдоз, мікроскопічний поліангіт, гемолітико-уремічний синдром.

При зверненні до КНП «МКЛ № 4» ДМР пацієнт був повторно обстежений: проведено стерильну пункцію, трепанобіопсію кісткового мозку та проведено імуноцитологічне дослідження.

За даними мієлограми виявлено гіперплазію клітин еритрокаріоцитарного ряду (еритропоез за нормобластним типом). За даними імуноцитологічного дослідження периферичної крові методом мультипараметрової проточної цитометрії

виявлено ПНГ-клон, що становив серед еритроцитів 64,80%, серед моноцитів – 94,73%, серед нейтрофілів – 97,82% клітин. Ретикулоцити становили 60%, рівень ЛДГ – 1630 Од/л. За даними імуногістохімічного дослідження трепанобіоптату кісткового мозку виявлені морфологічні зміни найбільшою мірою відповідають ПНГ.

Таким чином, урахувавши виявлення ПНГ-клона, ретикулоцитоз, підвищення ЛДГ, наявність епізодів темної сечі протягом дня, пацієнту було встановлено діагноз: ПНГ, апластична анемія. У клінічній картині захворювання в цього пацієнта переважали симптоми порушення кровотворення та гемолітичної анемії, проте епізодів тромбозу не було. Пацієнту була запропонована участь у міжнародному клінічному дослідженні, і через 6 місяців після проведеного лікування стан пацієнта покращився: пацієнт почував себе добре, скарг не висловлював. При цьому визначалася нормалізація показників загального аналізу крові: лейкоцити – $5,41 \times 10^9$ /л, еритроцити – $5,01 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 176 г/л; тромбоцити – 150×10^9 /л, ретикулоцити – 10%.

На цей час пацієнт А. продовжує лікування в рамках міжнародного клінічного дослідження.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Г., 1951 р. н., спостерігалася лікарем-гематологом у КНП «МКЛ № 4» ДМР з 2019 року з приводу МДС – рефрактерної анемії, що проявлявся у вигляді лейкопенії легкого ступеня та анемії середнього ступеня тяжкості.

У клінічному аналізі крові: лейкоцити – $3,9 \times 10^9$ /л еритроцити – $2,38 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 79 г/л; тромбоцити – 129×10^9 /л, ретикулоцити – 2%, загальний білірубін – 23,50 мкмоль/л.

За даними мієлограми виявлено гіперплазію еритрокаріоцитарного ряду, еритропоез за нормобластним типом. За даними цитоморфологічного дослідження (лабораторія MLL, Munchen) встановлено МДС з мультилінійною дисплазією. Дані біохімічних досліджень печінкового та ниркового комплексів, загального аналізу сечі знаходилися в межах референтних значень.

На початку спостереження в лікаря-гематолога у КНП «МКЛ № 4» ДМР пацієнтка не була обстежена на ПНГ, адже наявних діагностичних критеріїв для цього було недостатньо, а також вік пацієнтки на момент маніфестації захворювання становив 68 років (середній вік старту захворювання становить від 30 до 40 років). Історії тромбозів у цієї пацієнтки також не було.

З огляду на те, що рівень еритропоетину становив 38,19 мМЕ/мл, пацієнтці було призначено еритропоетин у дозі 80000 МО щотижнево, при цьому ефект від лікування був позитивним та

тримався близько року, але надалі терапевтичний ефект було втрачено, а залежність пацієнтки від гемотрансфузій посилилася. Згодом у пацієнтки з'явилися скарги на появу темної сечі, підвищився рівень білірубіну, прогресувала анемія та зменшився інтервал між гемотрансфузіями. Пацієнтці було проведено імуноцитологічне дослідження периферичної крові методом мультипараметрової проточної цитометрії та виявлено ПНГ-клон, що становив серед еритроцитів 17,83%, серед моноцитів – 96,72%, серед нейтрофілів – 96,28% клітин. Ретикулоцити становили 127%, рівень білірубіну – 28,74 ммоль/л, рівень ЛДГ – 1081,50 Од/л.

Відповідно, на основі вищевказаних даних було встановлено діагноз ПНГ. Як і попередній пацієнт, пацієнтка Г. також була включена до міжнародного клінічного дослідження.

На цей час пацієнтка Г. проходить лікування з позитивним ефектом у рамках міжнародного клінічного дослідження.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка М., 1995 р.н., звернулася на прийом до лікаря-гематолога зі скаргами на загальну слабкість та менорагії. Анамнез життя та об'єктивні дані без особливостей. За даними загальноклінічних аналізів була виявлена панцитопенія: рівень гемоглобіну становив 63 г/л, відповідно рівень еритроцитів – $1,61 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитів – $21,00 \times 10^9$ /л, лейкоцитів – $2,46 \times 10^9$ /л, феритину – 432,60 нг/мл, вітаміну В₁₂ – 331,70 пг/мл, фолієвої кислоти – 3,91 пг/мл, ретикулоцитів – 17%, білірубіну – 13,30 ммоль/л, ЛДГ – 232,20 Од/л. Для уточнення діагнозу пацієнтці було проведено аспіраційну та трепанбіопсію кісткового мозку та молекулярно-генетичне дослідження.

За даними мієлограми встановлено, що кістковий мозок нормоклітинний, з гіперплазією еритрокаріоцитарного та лімфоцитарного рядів.

За даними імуногістохімічного дослідження трепанбіоптату кісткового мозку були виявлені виражені артіфіціальні зміни, гіпоклітинний кістковий мозок (близько 10% гемопоетичної тканини), пропорційна редукція трьох паростків гемопоезу.

За даними цитоморфологічного дослідження не було виявлено ознак МДС. При імуноцитологічному дослідженні (молекулярно-генетичне дослідження кісткового мозку методом секвенування нового покоління, лабораторія MLL, Munchen) виявлено редукцію фактора прискорення розпаду комплексу CD55 та редукцію інгібітора мембранного реактивного лізису CD59, що свідчить на користь ПНГ, а також імуноцитологічні ознаки МДС.

Остаточним підтвердженням діагнозу ПНГ було молекулярно-генетичне дослідження, за

результатами якого виявлено мутацію в гені PIGA (ПНГ-клон).

Відповідно, пацієнтці було встановлено діагноз: субклінічна ПНГ з відсутністю ознак гемолізу та тромбозу за наявності мутації в гені PIGA на тлі МДС.

На момент встановлення діагнозу таргетне лікування ПНГ пацієнтці не було показане у зв'язку з відсутністю клінічних проявів гемолізу. Враховуючи наявні клінічні дані, пацієнтці було рекомендовано проведення аlogenної трансплантації стоволових клітин крові.

На цей час пацієнтка М. знаходиться в процесі підбору донора та продовжує отримувати замісну терапію препаратами крові та симптоматичне лікування.

Наведені клінічні випадки яскраво демонструють різноманіття проявів ПНГ та відповідають наявним літературним даним, однак водночас їх інтерпретація може представляти суттєві труднощі у зв'язку з варіабельністю проявів певних симптомів у різних пацієнтів. У наведених клінічних випадках простежується декілька варіацій ПНГ 2-го типу – на тлі інших захворювань крові, та 3-го типу – тобто субклінічна ПНГ з наявністю мутації, але без суттєвих клінічних проявів, водночас відсутні пацієнти з класичною ПНГ, що супроводжується виключно гемолізом без інших ознак захворювання крові [1, 7]. Водночас у жодного з описаних пацієнтів не було характерних для ПНГ тромбозів [2, 5]. Труднощі у визначенні чітких критеріїв захворювання зумовлені, окрім іншого, низькою кількістю випадків ПНГ, відповідно найбільшої уваги потребують пацієнти з наявними гематологічними захворюваннями та ознаками нетипового перебігу та явищами гемолізу [6, 7, 9].

На нашу думку, достатніми показаннями для обстеження на ПНГ є наявність будь-яких цитопенічних синдромів, МДС, апластичної анемії, історії тромбозів нетипових локалізацій, ознак Кумбс-негативного гемолізу нез'ясованої етіології, епізодів появи темної сечі та ураження нирок незалежно від віку.

ВИСНОВКИ

1. Отже, пацієнт А. та пацієнтка Г. можуть бути віднесені до групи пацієнтів, що мають

пароксизмальну нічну гемоглобінурію 2 типу – на тлі іншого захворювання крові. Пацієнтка М. може бути віднесена до групи пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією 3 типу – субклінічна пароксизмальна нічна гемоглобінурія – у зв'язку з відсутністю ознак гемолізу та тромбозів за наявності мутації в гені PIGA на тлі мієлодиспластичного синдрому.

2. Наведені клінічні випадки пароксизмальної нічної гемоглобінурії наочно демонструють наявні проблеми діагностики цього рідкісного захворювання. Варіабельність клінічних проявів, недостатність специфічних діагностичних критеріїв призводить до запізненого встановлення правильного діагнозу і, як наслідок, невчасного лікування.

3. Відповідно, усі пацієнти з цитопенічними синдромами, мієлодиспластичним синдромом, апластичною анемією, історією тромбозів нетипових локалізацій, ознаками Кумбс-негативного гемолізу нез'ясованої етіології, епізодами появи темної сечі та ураженням нирок незалежно від віку мають бути обстежені на пароксизмальну нічну гемоглобінурію.

Внески авторів:

Зінов'єва О.Г. – дослідження, написання – рецензування та редагування, перевірка;

Трушенко О.С. – концептуалізація, написання – початковий проєкт, формальний аналіз, візуалізація, перевірка;

Усенко Г.В. – адміністрування проєкту, концептуалізація, написання – рецензування та редагування, ведення;

Агафонова О.С. – ресурси, дослідження, перевірка;

Селіна І.О. – ресурси, дослідження, перевірка;

Кушнір М.Д. – дослідження, формальний аналіз, перевірка;

Сидоренко І.В., Бут Н.О., Куслії І.Г. – перевірка.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Cançado RD, Araújo AS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;43(3):341-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>

2. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043-patient-year analysis. *Blood.* 2024.144(2):125-6. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2024023988>

3. Dingli D, Maciejewski J, Larratt L, et al. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: Results from the international PNH Registry. *Ann Hematol.* 2023;102(7):1637-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05269-4>
4. Kyselova O, Wagner O, Kotsubenko S. PB2692: Brief evaluation of the impact of the war on quality of life of ukrainian PNH patients. *HemaSphere.* 2023;7(S3):e471416f. doi: <https://doi.org/doi.org/10.1097/01.HS9.0000977440.28886.a7>
5. Kokoris S, Polyviou A, Evangelidis P, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): from pathogenesis to treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(12104):1-24. doi: <https://doi.org/doi.org/10.3390/ijms252212104>
6. Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B, Babushok DV. Insights into the emergence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Front Immunol.* 2022;12:830172. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.830172>
7. Goh YT, Yap ES, Tan CW, et al. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2024;53(6):371-85. doi: <https://doi.org/doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.202475>
8. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH network and review of the National Registry. *Eur J Haematol.* 2018;102(1):36-52. doi: <https://doi.org/10.1111/ejh.13176>
9. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology.* 2021;2021(1):143-52. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245>
10. Wong RSM, Jang JH, Wong LLL, et al. Monitoring and Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Patients with Aplastic Anemia in Asia: An Expert Consensus. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12160):1-16. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms252212160>
11. Bodó I, Amine I, Boban A, et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A systematic review and expert opinion from Central Europe on special patient populations. *Adv Ther.* 2023;40(6):2752-72. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02510-4>
12. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1 – Clinical Utility. *Cytometry Part B.* 2018;94B:16-22. doi: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21608>
13. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2021;137(10):1304-9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003812>
14. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(12-b):14-20. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14>

Стаття надійшла до редакції 29.01.2025;
затверджена до публікації 28.10.2025

